

Guía mexicana de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento en pacientes adultos con diabetes tipo 2

Mexican clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of adult patients with type 2 diabetes

NIKOS C. SECCHI-NICOLÁS^{1,2,3,4,5*}, FERNANDO J. LAVALLE-GONZÁLEZ⁶, JUAN C. GARNICA-CUÉLLAR⁷, ABEL A. PAVÍA-LÓPEZ⁸, JOSÉ L. MAYORGA-BUTRÓN^{9,10}, JUAN C. ANDA-GARAY¹¹, RODOLFO RINCÓN-PEDRERO¹², MANUEL DUARTE-VEGA¹³, EDGAR DEHESA-LÓPEZ¹⁴, RAMÓN J. BARRERA-CRUZ¹⁵, JOSÉ A. ÁLVAREZ-LÓPEZ¹⁶, JORGE ALDRETE-VELASCO¹⁷, CINTIA P. SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ¹⁸, ZAIRA MEDINA-LÓPEZ¹⁹, RUBÉN A. GÓMEZ-MENDOZA²⁰, GABRIELA BORRAYO-SÁNCHEZ²¹, JOSÉ M. ENCISO-MUÑOZ²², CARLOS A. HINOJOSA-BECERRIL²³, MARGARITA TORRES-TAMAYO²⁴, JORGE COSSIO-ARANDA^{25,26}, ADOLFO CHÁVEZ-NEGRETE²⁷, RODRIGO LOZANO-CORONA²⁸, RAFAEL BARRAZA-FÉLIX²⁹, SALVADOR OCAMPO-PEÑA³⁰, MÓNICA TAPIA-HERNÁNDEZ³¹, RICARDO CORREA-ROTTER³², LUIS DÁVILA-MALDONADO³³, MARCO A. FIGUEROA-MORALES³⁴, BERTHA B. MONTAÑO-VELÁZQUEZ³⁵, LILIANA VELASCO-HIDALGO¹⁰, ANA L. RODRÍGUEZ-LOZANO⁹, FELIPE ROMERO-MORENO¹⁰, CLAUDIA PIMENTEL-HERNÁNDEZ⁹, MARIO RODRÍGUEZ-VEGA³⁵ Y ÁNGEL J. GÓMEZ-ALARCÓN³⁶

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona 36, IMSS, Coatzacoalcos, Ver.; ²Hospital General de Minatitlán, Secretaría de Salud, Minatitlán, Ver.; ³Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana, Minatitlán, Ver.; ⁴Investigación clínica, Centro de Investigación Médica y Atención Especializada (CIMA), Minatitlán, Ver.; ⁵Colegio de Medicina Interna de México, Ciudad de México; ⁶Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L.; ⁷Departamento de Endocrinología, Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE, Ciudad de México; ⁸Servicio de Cardiología, Centro Médico ABC, Ciudad de México; ⁹Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México; ¹⁰Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, Ciudad de México; ¹¹Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México; ¹²Departamento de Educación Médica, Instituto Mexicano de Investigaciones Nefrológicas, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; ¹³División de Medicina Interna, Hospital Juan I. Menchaca, Guadalajara, Jal.; ¹⁴Servicio de Nefrología, Hospital Civil de Culiacán, Culiacán, Sin.; ¹⁵Departamento de Medicina Interna, Hospital Regional Elvia Carrillo Puerto, ISSSTE, Mérida, Yuc.; ¹⁶Servicio de Endocrinología, Hospital Español, Ciudad de México; ¹⁷Servicio de Medicina Interna, Paracelsus S. A. de C. V., Ciudad de México; ¹⁸Servicio de Geriátría, Hospital Ángeles Universidad, Ciudad de México; ¹⁹Servicio de Neurología, Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos, Instituto de Salud del Estado de México, EDOMEX; ²⁰Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Tacuba ISSSTE, Ciudad de México; ²¹Coordinación de Innovación en Salud, IMSS, Ciudad de México; ²²Servicio de Cardiología, Hospital General, ISSSTE, Zacatecas, Zac.; ²³Servicio de Angiología, Cirugía Vasculosa y Endovascular, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; ²⁴Servicio de Endocrinología, Centro de Especialidades Médicas, Ciudad de México; ²⁵Consulta Externa, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México; ²⁶Servicio de Cardiología Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México; ²⁷Servicio de Medicina Interna, Hospital Español, Ciudad de México; ²⁸Hospital Adolfo López Mateos, ISSSTE, Ciudad de México; ²⁹Medicina Crítica y Cardiología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México; ³⁰Servicio de Cardiología, Hospital Ángeles Lindavista, Ciudad de México; ³¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Ángeles Lomas, Ciudad de México; ³²Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; ³³Unidad de Educación para la Salud, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; ³⁴Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México; ³⁵Ibero American Agency for Development & Assessment of Health Technologies (A2DAHT), Ciudad de México; ³⁶Investigación clínica, Centro de Investigación Médica y Atención Especializada (CIMA), Minatitlán, Veracruz, Ver. México

***Correspondencia:**

Nikos C. Secchi-Nicolás
E-mail: drsecchi@hotmail.com

Fecha de recepción: 01-06-2023
Fecha de aceptación: 02-06-2023
DOI: 10.24875/RME.M23000030

Disponible en internet: 31-08-2023

Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2023;10(SUPL 2):1-86

RESUMEN

La diabetes tipo 2 (DT2) es una de las principales causas mundiales de morbilidad. Su carga económica es muy alta para todos los gobiernos y para las personas que la presentan. En los últimos años se ha incrementado el diagnóstico de diabetes de manera sensible en México, calculándose una prevalencia en 2020 del 15.7%, sin embargo una gran proporción de pacientes desconocían su diagnóstico (38%). El control glucémico de las personas que viven con diabetes en México dista mucho de ser el óptimo, reportándose tan solo el 39% de los pacientes dentro de metas terapéuticas en 2020. Es por ello muy importante implementar estrategias diagnósticas y terapéuticas basadas en la mejor evidencia científica disponible para mejorar el diagnóstico temprano, incrementar la proporción de pacientes con un adecuado control de la enfermedad y disminuir el riesgo de complicaciones asociadas y de mortalidad prematura. Este documento constituye la guía de práctica clínica (GPC) elaborada por iniciativa del Colegio de Medicina Interna de México (CMIM), la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología (SMNE), la Sociedad Mexicana de Cardiología (SMC), el Instituto Mexicano de Investigaciones Nefrológicas, la Asociación Mexicana para la Prevención de la Aterosclerosis (AMPAC), el Comité Normativo Nacional de Medicina General (CONAMEGE), el Colegio Nacional de Medicina Geriátrica, la Academia Mexicana de Neurología (AMN), la Asociación Nacional de Cardiólogos de México (ANCAM), la Sociedad Mexicana de Angiología, Cirugía Vascul y Endovascular, y la Agencia Iberoamericana de Desarrollo y Evaluación de Tecnologías en Salud, con la finalidad de desarrollar un documento multicolaborativo para proveer recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible y consensuadas por un grupo interdisciplinario de expertos en el tema. Este documento cumple con estándares internacionales de calidad, como los descritos por el Instituto de Medicina de EE.UU. (IOM, por sus siglas en inglés), el Instituto de Excelencia Clínica de Gran Bretaña (NICE, por sus siglas en inglés), la Red Colegiada para el Desarrollo de Guías de Escocia (SIGN, por sus siglas en inglés) y la Red Internacional de Guías de Práctica Clínica (GIN, por sus siglas en inglés). Se integró por parte de las organizaciones médicas que colaboraron un grupo de desarrollo de la guía de expertos clínicos y metodólogos con experiencia en revisiones sistemáticas de la literatura y el desarrollo de guías de práctica clínica. Se empleó la metodología de panel Delphi modificado, para lograr un nivel de consenso adecuado en cada una de las 25 recomendaciones contenidas en esta GPC. Se espera que este documento contribuya para la mejor toma de decisiones clínicas y se posicione como un documento de referencia en México para mejorar la calidad en la atención clínica de las personas que viven con prediabetes y diabetes, para disminuir complicaciones y mejorar su calidad de vida.

Palabras clave: Diabetes tipo 2. Prediabetes. Tratamiento. Guía de práctica clínica. Revisiones sistemáticas.

ABSTRACT

Type 2 diabetes is one of the leading causes of death and morbidity worldwide. Its economic burden is very high for all governments and for the people who present it. In recent years, the diagnosis of diabetes has increased significantly in our country, calculating a prevalence of 15.7% in 2020, however, a large proportion of patients were unaware of their diagnosis (38%). Glycemic control of patients with diabetes in Mexico is far from optimal, reporting only 39% of patients within therapeutic goals for 2020. It is therefore very important to implement diagnostic and therapeutic strategies based on the best available scientific evidence to improve early diagnosis, increase the proportion of patients with adequate control of the disease and reduce the risk of associated complications and premature mortality. This Clinical Practice Guideline (CPG) was prepared as an initiative of the College of Internal Medicine of Mexico (CMIM), Mexican Society of Endocrinology and Nutrition (SMEN), Mexican Society of Cardiology (SMC), Mexican Institute of Nephrological Research, Association Mexican for the Prevention of Atherosclerosis (AMPAC), National Regulatory Committee of General Medicine (CONAMEGE), National College of Geriatric Medicine, Mexican Academy of Neurology (AMN), National Association of Cardiologists of Mexico (ANCAM), Mexican Society of Angiology, Vascular and Endovascular Surgery, and the Ibero-American Agency for the Development and Evaluation of Health Technologies, with the purpose of developing a multi-collaborative document to provide recommendations based on the best available evidence and agreed upon by an interdisciplinary group of experts on the subject. This document complies with international quality standards, such as those described by the Institute of Medicine of the USA (IOM), the National Institute of Clinical Excellence from UK (NICE), the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) and Guidelines International Network (GIN). A Guideline Development Group of clinical experts and methodologists with experience in systematic reviews of the literature and the development of clinical practice guidelines was formed by the collaborating medical organizations. The modified Delphi Panel methodology was used to achieve an adequate level of consensus in each of the 25 recommendations contained in this CPG.

Keywords: Type 2 Diabetes. Prediabetes. Treatment. Clinical guidelines. Systematic reviews.

INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad crónica progresiva que se caracteriza por la elevación de las concentraciones de glucosa en sangre, lo que causa daño vascular y diversas complicaciones¹.

Según el reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2016, la prevalencia de la enfermedad alrededor del mundo se ha incrementado del 4.7 al 8.5% en la población adulta. Este incremento se ha presentado con mayor rapidez en países con ingresos medios y se estima que cuatro de cada cinco personas con diabetes en el mundo viven en países de ingresos medios a bajos como el nuestro².

En México, al igual que en el resto del mundo, se reporta un aumento en la prevalencia nacional del 9.2% en el 2012 al 9.4% en 2016³ y en el país habitan aproximadamente 12 millones de personas con diabetes, cifra que lo posiciona en el 5.º lugar entre los 10 países con mayor número de personas con diabetes en el mundo, y se estima que en el 2045 ocupará el 4.ª lugar, con 21.8 millones de estas en el país. Se estima, además, que del total de personas con diabetes un 37.4% no ha sido diagnosticado, incrementando esto el gasto sanitario por la mayor prevalencia de enfermedades infecciosas y complicaciones crónicas al no detectarse oportunamente la enfermedad³.

Las Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición (ENSANUT) reportan prevalencias de diabetes en México del 16.8% (2018) y 15.7% (2020)⁴. En 2018 se reportó que el 38% de los adultos con diabetes no sabía que presentaban la enfermedad, mientras que en 2020 esa cifra bajó al 29%. Como país, se tienen pacientes con mal control glucémico (media de hemoglobina glucosilada [HbA1c] del 8.9% en pacientes ya diagnosticados) a pesar del tratamiento farmacológico y únicamente el 46.4% de la población con diabetes se realiza medidas preventivas para evitar complicaciones asociadas a su enfermedad³. En contraste, la OMS reporta una prevalencia en Latinoamérica del 8.3% en 2018; esto sitúa a México entre los países líderes en prevalencia en la región⁴, lo que ha ocasionado que la diabetes continúe siendo la principal causa de mortalidad a nivel nacional, sobre todo en personas mayores de 45 años⁴.

Una mala calidad en la dieta de una gran proporción de mexicanos y el aumento en la edad poblacional son posiblemente los factores más importantes que llevan a un aumento en la incidencia de diabetes en México. Se calcula que el 26% de la ingesta calórica proviene de alimentos ricos en carbohidratos procesados y alimentos no esenciales, siendo la proporción de calorías provenientes de vegetales y frutas, muy baja. Por otro lado, la obesidad se ha incrementado de manera sensible los últimos años, principalmente en personas mayores de 50 años⁴.

Un reporte de la Fundación Mexicana para la Salud (FUNSALUD) en 2015⁵ estimó la carga económica de la diabetes en México en alrededor de 362,000 millones de pesos, equivalentes al 2.25% del producto interno bruto (PIB) del país. Los costos directos se estimaron en alrededor de 179,000 millones de pesos (1.11% del PIB) en 2013, y los costos indirectos en alrededor de 183,000 millones de pesos (1.14% del PIB). De esto, el costo de la atención de las complicaciones y la pérdida de ingresos por muerte prematura representan el 80% de la carga de la enfermedad⁵. Es importante recalcar que 40% de la carga económica del manejo de la diabetes tipo 2 (DT2) y sus complicaciones recaen en el sector público; por lo que es muy importante desarrollar estrategias que disminuyan el impacto de la diabetes desde un punto de vista integral.

La diabetes se asocia a complicaciones que incluyen retinopatía, nefropatía y neuropatía (consideradas como complicaciones microvasculares), y enfermedad y eventos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés) como infarto agudo de miocardio (IAM) y enfermedad vascular cerebral (EVC), consideradas enfermedades macrovasculares. Otras complicaciones asociadas a la diabetes son demencia, depresión y disfunción sexual, entre otras⁶. Es por ello que en los últimos años la terapéutica de la DT2 se ha centrado en la disminución de la progresión de la enfermedad y la disminución del riesgo de MACE y otras complicaciones, lográndose un avance significativo en la eficacia del arsenal terapéutico disponible y mejorando los desenlaces en los pacientes, incluso los que tienen una progresión importante de esta⁷.

Una gran cantidad de guías de práctica clínica (GPC) se han publicado en todo el mundo por organizaciones



Figura 1. Desarrollo global de una guía de práctica clínica (adaptada de Mayorga et al., 2015²⁷). ViewFinity S8 4K.

de reconocido prestigio para establecer recomendaciones y apoyar a los médicos y a los pacientes en el manejo compartido de la enfermedad⁸⁻¹¹, pero es muy importante contar con un documento que tome en cuenta la experiencia de expertos de México y los valores y preferencias de sus pacientes¹²⁻²¹ (Anexos 1 y 2).

MATERIAL Y MÉTODOS

La experiencia clínica lleva un proceso de aprendizaje e integración del conocimiento que requiere tiempo con la finalidad de obtener las habilidades diagnósticas y terapéuticas²², requiere también la incorporación de conocimiento basado en evidencia por medio de herramientas que ayuden a una toma eficiente de decisiones clínicas²³. Las revisiones sistemáticas (RS) de la literatura incorporan protocolos de investigación explícitos y rigurosos para identificar de manera exhaustiva la evidencia, evaluándola críticamente, extrayendo las medidas de asociación relevantes y sintetizando la mejor evidencia que hay sobre un tema en particular²⁴, lo que las ha posicionado como invaluable en la práctica de la medicina basada en evidencia (MBE)²⁴. Nuestro documento cumple con los estándares de calidad internacionales²⁵⁻²⁸ descritos en el reporte del *Institute of Medicine* de EE.UU. (IOM), entre

otros²⁸. Las GPC pretenden disminuir la brecha entre el conocimiento científico y la toma de decisiones por parte de los profesionales de la salud y los pacientes, auxiliar a los desarrolladores de políticas públicas y administradores para hacer más eficiente el uso de recursos, mejorar la elección sobre las tecnologías en salud más costo efectivas y servir de recurso en los programas de educación médica²⁷.

Las GPC requieren un protocolo bien establecido para su desarrollo y que a la mejor evidencia disponible, se le incorpore la mejor experiencia clínica y que incluya también los puntos de vista de los usuarios finales, entre los que se debe contemplar a pacientes y sus cuidadores, administrativos, médicos familiares, realizadores de políticas en salud, así como cualquier organización que se desarrolle en el campo de la atención médica^{25,27} (Fig. 1). La clasificación de la evidencia científica empleada es la propuesta por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN)²⁹ (Tabla 1).

Grupo de desarrollo de la guía

El Colegio de Medicina Interna de México (CMIM) constituyó un grupo multicolaborativo e interdisciplinario de expertos, miembros de distintas sociedades médicas afines, a los cuales se sumaron expertos metodológicos con experiencia en el desarrollo de

Tabla 1. Clasificación de la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2019*

Evidencia y consenso clínico	Recomendación
Las consecuencias indeseables claramente superan a los beneficios	Recomendación fuerte en contra
Las consecuencias indeseables posiblemente superen a los beneficios	Recomendación condicionada en contra
El balance entre consecuencias indeseables y beneficios clínicos está equilibrado o es incierto	Recomendación para realizar investigación y posiblemente recomendación condicionada para uso en estudios clínicos
Los beneficios clínicos probablemente superen a las consecuencias indeseables	Recomendación condicionada
Los beneficios clínicos claramente superan a las consecuencias indeseables	Recomendación fuerte
Redacción de las recomendaciones	
Recomendación fuerte: cuando hay confianza en que, para la mayoría de nuestros participantes, la intervención o acción ofrece más beneficio que riesgo (o más riesgo que beneficio). La recomendación debe claramente dirigir y contener «debe/no debe» en su redacción	
Recomendaciones condicionadas: pueden hacerse cuando la intervención o acción va a brindar más beneficio que riesgo en la mayoría de los pacientes. Las recomendaciones condicionadas pueden incluir «se puede considerar» en su redacción	

Adaptada de *Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2015*²⁹.

RS y GPC. El grupo nuclear (*core group*) se reunió en múltiples ocasiones a distancia, por medio de plataformas *online*, para definir el modo de trabajo, los tiempos y la distribución de las responsabilidades, así como los aspectos importantes en la definición de alcances generales de la GPC y la lista de preguntas clínicas estructuradas. El 15 de marzo del 2022 se llevó a cabo la presentación inicial del protocolo de trabajo y dieron inicio las reuniones a distancia que darían como resultado el documento de alcances y la lista de preguntas clínicas por consenso de los expertos. El grupo de desarrollo de la guía (GDG) continuó reuniéndose para evaluar la evidencia científica y desarrollar las recomendaciones clínicas.

Definición de alcances

El GDG integró de manera consensuada el documento que definió los alcances generales de la GPC en donde se acordó de manera consensuada las características de la población incluida en el documento, así como también las características de la población que no sería considerada en este. De esta manera el marco general de trabajo describe aspectos generales de la enfermedad y los aspectos clínicos que se

cubrieron. También contempló la audiencia blanco que se consideró de interés para la GPC.

Preguntas clínicas estructuradas

El GDG desarrolló el listado completo de preguntas clínicas que desarrollan el tema que revisó la guía. Las preguntas clínicas abordaron brechas en el conocimiento y temas clínicos relevantes de acuerdo con los miembros del GDG. De igual forma se consideraron nuevas terapéuticas y pruebas diagnósticas que están modificando el manejo de los pacientes con DT2 en la actualidad. El GDG procuró que las preguntas fueran claras, precisas y específicas para facilitar la búsqueda y la identificación de la evidencia científica y así evitar recomendaciones poco ajustadas a los problemas clínicos que plantea la GPC.

Búsqueda exhaustiva de la evidencia científica

Los algoritmos de búsqueda exhaustiva fueron empleados de acuerdo con validaciones internacionales. Se identificaron y emplearon términos

MeSH (*Medical Subject Headings*) para ensamblar una estrategia de búsqueda sensible y específica, además de explícita para que sea reproducible en un futuro²⁴.

La revisión bibliográfica preliminar incluyó la localización de GPC relevantes que ya existan sobre el mismo tema, lo cual sirvió como referencia para el ensamblaje del documento de alcances y la identificación de preguntas clínicas relevantes sobre el tema.

Se consultaron para la identificación de GPC: en el Reino Unido, el *Guidelines Finder National Electronic Library for Health*; en España, Guisalud y Trip Database. Se consultaron también las bases de datos de las principales sociedades y academias del área de especialidad a nivel internacional en búsqueda de GPC publicadas. Se consultaron las de NICE (*National Institute for Clinical Excellence*, Instituto Nacional para la Excelencia Clínica del Reino Unido), SIGN, ICSI (*Institute for Clinical System Improvement*, Instituto para la mejora de los sistemas clínicos) en EE.UU., el *National Health and Medical Research Council de Australia* (Consejo Nacional Australiano de Salud e Investigación Médica de Australia) y las del NZGG (*New Zealand Guidelines Group*, Grupo sobre Guías de Nueva Zelanda). Finalmente, se consultaron bases de datos de sociedades médicas reconocidas por su labor en la investigación y desarrollo de documentos basados en evidencia sobre DT2 y reconocidas internacionalmente.

En la búsqueda exhaustiva de RS publicadas se ensamblaron estrategias de búsquedas y se consultó *Cochrane Library*, *The Campbell Collaboration Library of Systematic Reviews*, *Centre for Reviews and Dissemination databases* (incluye DARE), *National Institute for Health Research (UK)*, *Database of Promoting Health Effectiveness Reviews The Database of Promoting Health Effectiveness Reviews (DoPHER)*, *TripDatabase*, *MEDLINE*, *PubMed (National Library of Medicine in the United States)* y *EMBASE* por medio de OVID, NICE y el NIHR (*National Institute for Health Research* de Reino Unido).

Solamente en los casos donde las preguntas clínicas no encontraron una RS para ser respondidas o las GPC no hubieran identificado evidencia científica de alta calidad se llevaron a cabo búsquedas

exhaustivas de la literatura para identificar estudios clínicos que respondieran a esa pregunta utilizando estrategias de búsqueda validadas internacionalmente. Las bases de datos que se consultaron para identificar estudios clínicos publicados fueron: *The Cochrane Library*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)* (número 1, 2021), *Medline 1950-2021 (OVID)*, *Embase 1980-2021 (OVID)*, *Cinahl 1982-2021 (NLH Search 2.0)*, *LILACS (1998 a 2021)*, *ARTEMISA (1999-2021)* y *SCIELO (1999-2021)*.

Evaluación de calidad y jerarquización de la evidencia

Se han empleado distintas herramientas para evaluar la calidad de la evidencia científica a nivel internacional. Considerando que las RS publicadas han evaluado el riesgo de sesgo³⁰⁻³⁴, se decidió por consenso utilizar la escala desarrollada por SIGN, la cual utiliza dos atributos para evaluar la calidad de la evidencia científica (nivel de evidencia), los cuales son el diseño del estudio y el riesgo de sesgo. Para la clasificación del diseño del estudio se utilizan los números del 1 al 4. El número 1 corresponde a ensayos clínicos o a RS, y el 4, a la opinión de expertos. Para evaluar el riesgo de sesgo se utilizan signos que informan sobre el grado de cumplimiento de los criterios clave relacionados con ese potencial riesgo (++ , + y -). De esta forma, con la ayuda de la plantilla de lectura crítica se evalúa cada estudio, ya sean estudios individuales (estudios clínicos aleatorizados [ECA], cohortes, etc.) o RS²⁹ (Tabla 2).

Extracción de la evidencia y análisis

Una vez que la evidencia fue revisada en su calidad, se extrajeron los resultados de esta, tomando en cuenta las medidas de asociación resultantes de los metaanálisis reportados para determinar el tamaño del efecto global, ya fuera la razón de momios (RM), el riesgo relativo (RR) o la diferencia de los promedios ponderados de los efectos (DPPE), de acuerdo con los distintos desenlaces definidos por el GDG. Para estudios de prueba diagnóstica se

Tabla 2. Evaluación de calidad de la evidencia, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 50*

Nivel de evidencia	1++	Revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis de ECA o ECA con muy bajo riesgo de sesgo
	1+	Revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis de ECA o ECA con bajo riesgo de sesgo
	1–	Revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis de ECA o ECA con alto riesgo de sesgo
	2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o casos y controles. Estudios de alta calidad de cohorte o de casos y controles con un riesgo muy bajo de sesgo y una alta probabilidad de que la asociación sea causal
	2+	Estudios de cohortes y casos y controles bien desarrollados con un riesgo bajo de sesgo y una alta probabilidad de que la asociación sea causal
	3	Estudios observacionales no analíticos, como series de casos y reportes de casos
	4	Opinión de expertos
Grado de recomendación	A	Por lo menos una revisión sistemática con o sin metaanálisis o ECA calificado como 1++ y directamente aplicable a la población en estudio, un cuerpo de evidencia que consiste principalmente en estudios calificados como 1–, directamente aplicable a la población en estudio y que ha demostrado resultados consistentes
	B	Un cuerpo de evidencia que incluye estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población en estudio y que ha demostrado resultados consistentes, o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 1++ o 1+
	C	Un cuerpo de evidencia que incluye estudios clasificados como 2+, directamente aplicable a la población en estudio y que ha demostrado resultados consistentes, o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 1++
	D	Un cuerpo de evidencia clasificada como 3 o 4, o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2+

ECA: estudios controlados y aleatorizados.

Adaptada de *Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2015*²⁹; *Brouwers et al., 2016*³⁰; *Shea et al., 2017*³¹; *Tao et al., 2018*³²; *von Elm et al., 2014*³³; y *Bossuyt et al., 2015*³⁴.

consideraron la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivos y negativos. En los casos de las preguntas clínicas en donde no se encontraron RS publicadas de buena calidad, se llevó a cabo la RS para identificar los estudios clínicos pertinentes.

Consenso formal de expertos

Se condujo un panel Delphi modificado como proceso para recoger la opinión de los expertos³⁵⁻³⁷. Los miembros del GDG recibieron una invitación vía correo electrónico para revisar cada una de las recomendaciones clínicas sugeridas por el GDG, mismas que se colocaron en una plataforma digital (*Survey Monkey* [<https://es.surveymonkey.com>]). Cada uno de los expertos clínicos empleó una escala de Likert de acuerdo con el grado adecuación que tuvieron con el contenido, aplicabilidad, redacción

y actualidad de cada una de las recomendaciones clínicas. La escala de Likert empleada tiene un límite inferior de 1 y uno superior de 9; el número 1 determina que el experto está «Totalmente en desacuerdo» con el planteamiento de la recomendación y el número 9 determina que el experto está «Totalmente de acuerdo» con esta. Los números intermedios manifiestan que el experto no tiene una postura bien definida con respecto al planteamiento o la redacción de la recomendación. Además, se solicitó a cada uno de los miembros del GDG que incluyeran un argumento clínico con la finalidad de poder hacer ajustes a la recomendación en caso de que no se lograra un nivel de acuerdo satisfactorio entre los expertos. Se llevó a cabo el cálculo de la media con sus intervalos de confianza, la mediana, la moda, el recorrido de los rangos intercuartílicos y el porcentaje de consenso para cada una de las recomendaciones. Se estableció como nivel mínimo de consenso una media de 7.0 y un porcentaje de al menos un

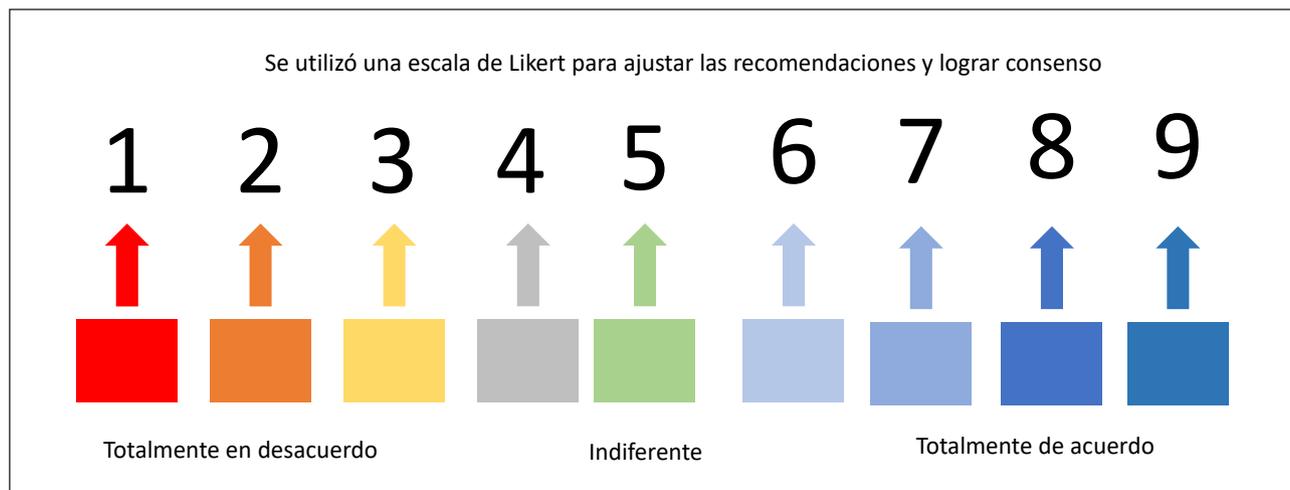


Figura 2. Forma de responder en el panel Delphi (adaptada de Jović et al., 2006³⁵; Whittle et al., 1987³⁶, y Brown, 1968³⁷).

70% de respuestas en el rango de 7-9 en la escala de Likert. Los miembros del GDG llevaron el control de la interacción entre los participantes, procesando la información y filtrando el contenido relevante, además de modificar las recomendaciones de acuerdo con los argumentos clínicos de todos los panelistas para poder enviar el nuevo texto a la siguiente ronda del panel Delphi, para volver a ser evaluado por los mismos participantes de la ronda previa³⁵⁻³⁷ (Fig. 2). Se llevaron a cabo el número de rondas necesarias para lograr un nivel satisfactorio de consenso.

Redacción de las recomendaciones

Los miembros del GDG se reunieron en diversas ocasiones para revisar el cúmulo de evidencia que respondería a las preguntas clínicas estructuradas y para determinar el grado de recomendación. Tanto la evidencia científica analizada como la experiencia clínica del GDG y la relación riesgo/beneficio, se consideraron para la redacción de las recomendaciones, en las cuales fuimos especialmente cuidadosos para evitar ambigüedades.

Programa de involucramiento de los pacientes

El GDG, por medio del Colegio de Medicina Interna de México, invitó a una sociedad de pacientes con

una larga trayectoria de trabajo en buscar la mejora en la calidad de la atención clínica para la salud de los pacientes y que, mediante sus representantes, colaboraran con miembros del GDG para revisar y discutir con detalle cada una de las recomendaciones clínicas. Los representantes de los pacientes propusieron modificaciones a estas y el GDG llevó a cabo las rectificaciones que consideraron pertinentes³⁸.

Recomendaciones clínicas y evidencia científica

La siguiente sección presenta las recomendaciones con respecto a los tópicos mencionados previamente.

Cuerpo de la evidencia

Se llevaron a cabo búsquedas para identificar GPC en las bases de datos descritas anteriormente. Además, se implementaron estrategias de búsqueda exhaustiva de la literatura en PubMed y Embase para identificar RS con o sin metaanálisis o ECA de acuerdo con estrategias validadas internacionalmente (Fig. 3).

Los términos MESH empleados para identificar la evidencia científica y con los cuales se ensamblaron las estrategias de búsqueda fueron los siguientes: ("Cochrane database syst rev"[Journal]) OR meta

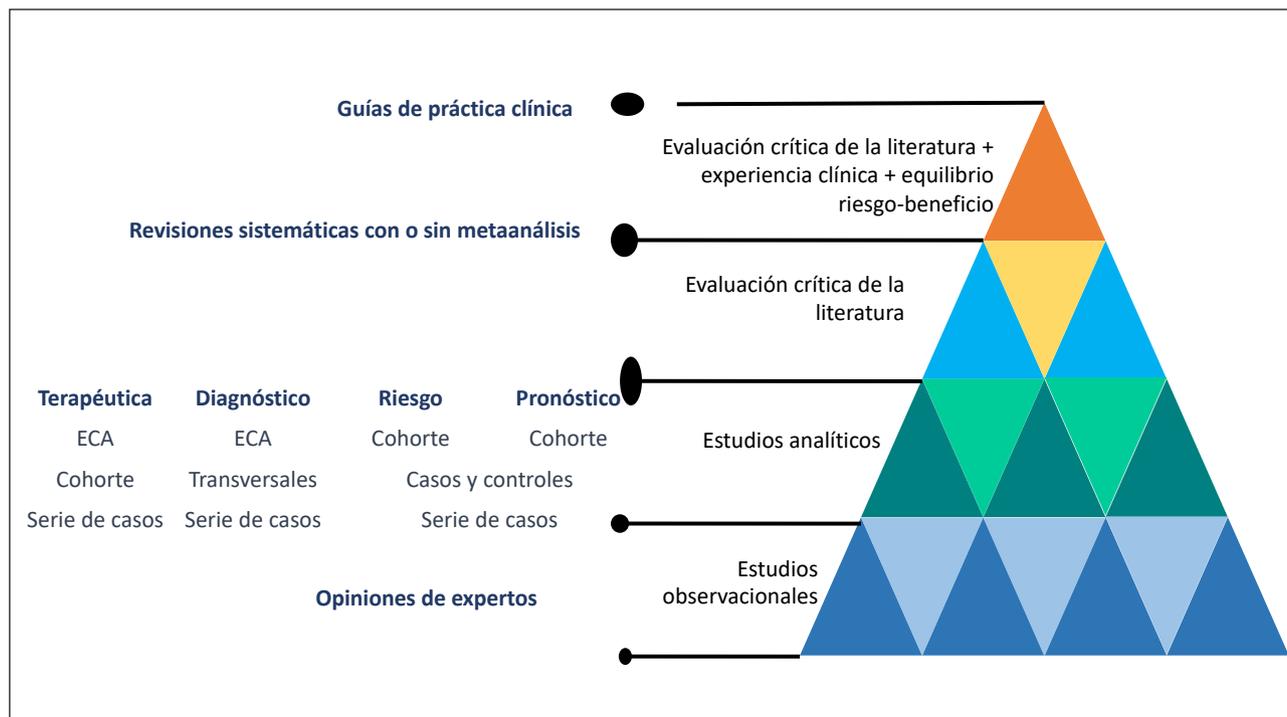


Figura 3. Pirámide de la evidencia (adaptada de Mayorga et al., 2015²⁷). ECA: estudio controlado y aleatorizado.

analysis[MeSH Terms] OR meta-analysis[Publication Type] OR systematic review[Title/Abstract])) AND (((((((diabet* near ("2" or "type II")) OR explode "Diabetes-Mellitus-Type-2"/all subheadings) OR DT2[Text Word])) OR (((diabetes mellitus, non insulin dependent[MeSH Terms] OR adult onset diabetes mellitus[MeSH Terms] OR diabetes mellitus, noninsulin dependent[MeSH Terms])) AND "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal])) OR (((risk adj3 ("type 2" or "type II" or diabetes or T2D* or NIDDM)).tw)) OR *Diabetes mellitus/pc) OR *Diabetes mellitus, Type 2/pc)) OR type 2 diabetes mellitus) OR type 2 diabetes mellitus[Title/Abstract]) para PUBMED. Para EMBASE se ensambló la siguiente estrategia de búsqueda: 'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([young adult]/lim OR [adult]/lim OR [middle aged]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim).

Se encontraron 3,823 RS en PubMed y 1,047 RS en Embase con las estrategias de búsqueda empleadas. Se llevaron a cabo estrategias de búsqueda específicas para algunas de las intervenciones

terapéuticas para complementar la información y se encontraron RS adicionales.

RECOMENDACIONES CLÍNICAS

Pregunta 1. ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados al desarrollo de diabetes tipo 2 en adultos?

Recomendación

Los factores de riesgo bien establecidos no modificables incluyen la edad, la herencia y el grupo étnico.

Los factores de riesgo modificables incluyen: obesidad abdominal y sobrepeso, inactividad física, tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, diabetes gestacional y dislipidemias.

Recomendamos establecer intervenciones estructuradas sobre la modificación en el estilo de vida que se traduzcan en una disminución del peso.

(Nivel de evidencia 2+++. Grado de recomendación B. Recomendación fuerte.)

Revisión de la literatura y análisis

Una RS publicada por Ismail et al. en 2021 tuvo como objetivo el evaluar los distintos factores de riesgo en la prevalencia e incidencia de DT2, además de proveer un panorama general de la calidad de la evidencia que sustenta estas asociaciones. Los autores consideraron 106 publicaciones, aunque ninguna evaluó la inactividad física o la edad como factores de riesgo independientes. La mayoría de los estudios se consideraron como de moderada/alta calidad metodológica³⁹.

El ácido úrico sérico, componente de la orina generado por el metabolismo de las purinas, se ha asociado a resistencia a la insulina. Algunas hipótesis proponen que las cifras elevadas de ácido úrico conducen a una vasoconstricción mediada por óxido nítrico, lo que impide el uso de glucosa por parte del músculo estriado, aumento del estrés oxidativo e incremento de un estado proinflamatorio por la disminución de la adiponectina. Esto produciría una afectación de la función de las células beta pancreáticas, lo que contribuye al desarrollo de DT2, sin embargo esto es tema de debate³⁹. Dentro de esta RS algunos estudios encontraron una asociación de cifras elevadas de ácido úrico sérico (6.91 mg/dl se asocia a 1.5 más riesgo de desarrollar DT2, > 6.22 mg/dl se asocia a un cociente de riesgos [CR] de 1.68; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1.22-2.30), otras asociaciones reportadas son riesgo relativo (RR) 1.17, (IC95%: 1.09-1.25), razón de momios (RM) 5.47 (IC95%: 1.6-10.77) y a 12 meses RM 3.4 (IC95%: 1.1-10.4). Sin embargo, no se puede concluir si el aumento en el ácido úrico sérico es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DT2 o es un efecto integrado de la disfunción metabólica compleja en la DT2 y asociado a la edad y sexo. Muchos estudios proponen lo segundo, enfatizando la asociación del ácido úrico con factores independientes bien establecidos como la edad, el sexo, la obesidad, la hipertensión arterial y la dislipidemia. Algunos de estos estudios establecen la asociación entre cifras elevadas de ácido úrico y

síndrome metabólico para el riesgo de DT2 (3.3 veces más). Otros autores reportaron que las cifras altas de ácido úrico pueden predecir de manera independiente la incidencia de DT2 (RM: 1.65, IC95%: 1.25-2.18) en adultos mayores y también en adultos jóvenes (RR: 1.56, IC95%: 1.39-1.76)³⁹. Con la evidencia actual, los autores de esta RS concluyen que no es posible establecer una asociación causal.

La calidad y cantidad del sueño se ha visto afectada en el mundo contemporáneo del estilo de vida occidental, siendo que una gran cantidad de adultos reportan menos horas de sueño, además de presentar alteraciones de este. Dichas alteraciones del sueño pueden afectar la llegada de oxígeno a los tejidos e incrementar la actividad simpática y la resistencia a la insulina. La evidencia muestra que la duración del sueño menor de 6 a 7 horas o mayor a 8 horas conlleva un riesgo aumentado de presentar DT2. En el hombre el sueño acortado y en la mujer el sueño prolongado se asocian más a DT2. Otros estudios asocian tomar siesta diaria de más de una hora con 1.5 más riesgo de desarrollar DT2³⁹.

El tabaquismo se asocia con 8 millones de muertes cada año. Los fumadores tienen un 30 a 40% más riesgo de desarrollar DT2. La presencia de nicotina exógena provoca una disminución del uso de glucosa por el músculo estriado e incremento en la resistencia a la insulina. Esta asociación es dependiente de la dosis y es más acentuada en hombres. Incluso en exfumadores, el riesgo incrementado de desarrollar DT2 es del 17 al 60%. Otros estudios muestran que los individuos están con un riesgo incrementado de desarrollar DT2 durante los primeros 5 a 10 años de haber dejado de fumar; posteriormente el riesgo va disminuyendo. Después de 10 años el riesgo de desarrollar DT2 es similar a los no fumadores³⁹.

Los trastornos depresivos también se han asociado a DT2. Se considera que estos cursan con una alteración del sistema nervioso simpático y del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Los hombres con depresión tienen más riesgo de desarrollar DT2, a diferencia de las mujeres, en las cuales no hay asociación significativa. De manera adicional, los fármacos antidepresivos pueden incrementar las cifras de glucemia³⁹.

Los padecimientos cardiovasculares y la hipertensión arterial llevan a la alteración en el uso de glucosa por parte del músculo estriado, lo que además conduce al desarrollo de resistencia a la insulina. Sin embargo, la asociación causal entre los padecimientos cardiovasculares y la diabetes no es clara, e incluso algunos autores señalan que el factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) es la DT2³⁹.

Las dislipidemias también se asocian a riesgo de DT2. Los niveles elevados de triglicéridos y ácidos grasos pueden llevar a la disfunción de las células beta pancreáticas, lo que inhibe la secreción de insulina. La ingesta de dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) y grasa vegetal es protectora para el desarrollo de DT2 (RR: 0.84, IC95%: 0.71-0.98 y RR: 0.78, IC95%: 0.67-0.91, respectivamente). Una dieta rica en colesterol (> 273 mg/día) se asocia a DT2 (RR: 1.25, IC95%: 1.16-1.36) comparado con una dieta baja (< 185 mg/día)³⁹. El índice c-no HDL (colesterol que no es de alta densidad) y c- HDL (colesterol de alta densidad) de 3.1 impone un 40% de riesgo para la incidencia de DT2 (RM: 1.4, IC95%: 1.1-1.8) comparado con un índice de 1.4³⁹.

La hipertensión arterial sistémica (HAS) es también una condición multifactorial que cursa con un funcionamiento alterado del sistema simpático. Algunos autores han reportado que tanto una presión arterial elevada (> 130 y < 140 mmHg/> 85 y < 90) (RR: 1.39, IC95%: 1.14-1.69) y de HAS (> 140 mmHg/> 90 mmHg) (RR: 1.75, IC95%: 1.43-2.16) se asocian a un mayor riesgo de DT2. Esta asociación es dependiente de la obesidad y del uso de medicamentos antihipertensivos. Los pacientes que toman betabloqueadores han mostrado tener un 28% mayor riesgo de presentar DT2 (CR: 1.28, IC95%: 1.04-1.57). De igual forma, las mujeres hipertensas tienen el doble de riesgo de desarrollar DT2 que las no hipertensas (CR: 2.03, IC95%: 1.77-2.32). Respecto al grupo étnico, la población caucásica hipertensa tiene mayor riesgo de desarrollar DT2 (CR: 1.25, IC95%: 1.03-1.53); esa misma asociación no se ha visto en población afroamericana (CR: 0.92, IC95%: 0.70-1.21).

La edad es sin lugar a duda otro factor relevante en el desarrollo de DT2. El aumento de la proporción de adultos mayores en nuestro país y alrededor del

mundo tiene un impacto en la prevalencia e incidencia de síndrome metabólico y de resistencia a la insulina. También hay un acúmulo de grasa corporal que ocasiona dislipidemias. Sin embargo, la evidencia que evalúa la edad como factor independiente para el desarrollo de DT2 no es extensa. Un estudio reporta que el riesgo de diabetes se incrementa con la edad solamente en individuos con sobrepeso y disminuye con un nivel de actividad física moderado. Se podría pensar que la edad es el gatillo que detona la interacción de otros factores de riesgo independientes con la DT2, pero no ha sido demostrado³⁹.

Los grupos étnicos también han sido estudiados para evaluar el rol que tienen las condiciones ambientales demográficas y los distintos estilos de vida. En comparación con la población caucásica, los hispanos tienen un riesgo de desarrollar DT2 (RM: 2.0, IC95%: 1.8-2.26), igual que los afroamericanos (RM: 2.3, IC95%: 2.1-2.6), nativos americanos (RM: 2.2, IC95%: 1.6-2.9) y los grupos multiétnicos (RM: 1.8, IC95%: 1.5-2.9). La etnicidad se asocia a DT2, sin embargo los autores concluyen que no se han podido establecer claramente los mecanismos de esto³⁹.

Los antecedentes familiares de DT2 han sido empleados como herramientas de salud pública y pronósticas con valor diagnóstico. Se ha reportado una fuerte asociación entre la historia de DT2 en la familia y el desarrollo de esta (RM: 2.77, IC95%: 2.03-3.78), así como la asociación de padres con DT2 (RM: 1.63, IC95%: 1.18-2.24). Esta asociación se vuelve más importante en población de 45 a 54 años (RM: 1.99, IC95%: 1.38-2.89), en comparación con el grupo de edad de 55 a 68 años (RM: 1.33, IC95%: 0.70-2.52), en donde no se observa esa asociación. Otros reportes señalan que el antecedente de DT2 en familiares de primer grado se asocia a prediabetes (RM: 11.7, IC95%: 9.5-21.2) en niños y adolescentes, en ausencia de sobrepeso. Sin embargo, la presencia de sobrepeso y los antecedentes familiares conllevan un riesgo aún mayor de desarrollar DT2. Un índice de masa corporal (IMC) > 35 kg/m² en conjunto con antecedentes familiares de DT2 se asocian a un riesgo muy incrementado (RM: 26.7, IC95%: 14.4-49.4), comparado con solamente tener el antecedente familiar (RM: 6.1, IC95%: 1.4-11.2). Hace

falta más investigación para clarificar el impacto de la historia familiar de DT2 como factor de riesgo independiente, ya que sigue habiendo inconsistencia en la literatura³⁹.

La obesidad es una condición muy compleja que conlleva una desproporción nociva de grasa corporal. La grasa abdominal incrementa el estado proinflamatorio y disminuye la sensibilidad a la insulina, afectando la función de las células beta pancreáticas. Algunos reportes indican que la prevalencia de DT2 se incrementa con un IMC > 29 kg/m². Los pacientes con un IMC > 34.9 kg/m² tienen 39 veces más riesgo de padecer DT2 (RR: 38.8, IC95%: 31.9-47.2). Cuando además de la obesidad se considera el sexo de las personas, los hombres tienen un 23% y las mujeres un 27% menos riesgo de DT2 por cada dos unidades de disminución de IMC. También el grupo étnico interactúa con la obesidad. Por cada 2 kg/m² de disminución de IMC, los asiáticos tienen un 37% y los australianos un 25% menor riesgo de presentar DT2³⁹. La edad también interactúa con la obesidad, la asociación es cuatro veces más fuerte en personas mayores de 60 años de edad que en personas menores (RM: 3.8, IC95%: 1.8-7.7)³⁹.

La actividad física insuficiente (ejercicio 30 a 60 min, 3 a 4 veces a la semana) afecta la sensibilidad a la insulina, alterando la reserva de células beta pancreáticas. Sin embargo y aunque de manera generalizada se hacen recomendaciones respecto a la incorporación de rutinas de ejercicio, no hay estudios que hayan evaluado la asociación de la inactividad física con el desarrollo de DT2³⁹.

Una RS reciente publicada por Mokgalaboni et al.⁴⁰ tuvo como objetivo evaluar el impacto del proceso proinflamatorio mediado por monocitos en el desarrollo de DT2. Los autores incluyeron 20 estudios clínicos, 1,065 personas que viven con diabetes y 1,103 controles sanos. La activación de los monocitos fue más elevada en personas que viven con diabetes (diferencia de medias estandarizada [DME]: 0.47, IC95%: 0.10-0.84), de igual manera, personas que viven con diabetes tuvieron un riesgo cardiovascular (RCV) incrementado (DME: 0.37, IC95%: 0.13-0.61). En general, la calidad de la evidencia fue moderada con bajo riesgo de sesgo⁴⁰.

Una RS «en sombrilla» publicada por Bellou et al.⁴¹ tuvo como objetivo sintetizar todas las RS publicadas hasta el momento. Los autores incluyeron 86 estudios publicados que consideraban una gran cantidad de posibles factores de riesgo, desde biomarcadores séricos hasta aspectos clínicos y estilo de vida, entre otros. Los resultados del análisis mostraron 11 asociaciones soportadas por evidencia de alta calidad y otras 34 con evidencia sugestiva de que existe una asociación. Se asociaron con evidencia muy sólida, bajo consumo de cereales integrales, obesidad metabólicamente saludable, sedentarismo, baja adherencia a un patrón dietético saludable, alto nivel de ácido úrico sérico, bajo nivel de vitamina D sérica, baja responsabilidad, producto pretérmino, alto consumo de azúcar, alto nivel de alanina aminotransferasa (ALT) sérica y la exposición a un alto nivel de PM₁₀ (partículas inhalables < 10 micrómetros) se asociaron con un mayor riesgo de DT2 (Fig. 4).

También hay un gran número de factores de riesgo que demostraron cierta asociación con el desarrollo de DT2, aunque con evidencia menos sólida⁴¹.

Algunos factores de riesgo asociados con el desarrollo de DT2 estudiados en esta RS «sombrilla» son: IMC alto (obeso vs. delgado, sobrepeso vs. delgado y por 1 de aumento), bajo nivel educativo, diabetes gestacional, aumento de consumo de carne procesada, psoriasis, presión arterial sistólica (PAS) alta, nivel alto de gamma-glutamyl transferasa sérica, síndrome metabólico, mayor tiempo frente al televisor, circunferencia de cadera baja, menarquia tardía, aumento de peso en la adultez temprana, aumento de peso después de los 25 años, alto nivel de proteína C reactiva en suero, bajo nivel de adiponectina sérica, tabaquismo, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, índice de cintura/cadera y exposición a niveles elevados de NO₂ (por aumento de 10 µg/m³). Se necesitan más estudios sólidos para confirmar la asociación de todos estos factores de riesgo y el desarrollo de DT2⁴¹.

Las GPC de la Asociación Canadiense de Diabetes (CDA, por sus siglas en inglés) 2018⁴² hacen énfasis en el hecho de la posibilidad de prevenir el desarrollo de DT2 y con ello disminuir la morbilidad asociada (ECV, enfermedad renal, ceguera y mortalidad prematura). Señalan a los factores de riesgo

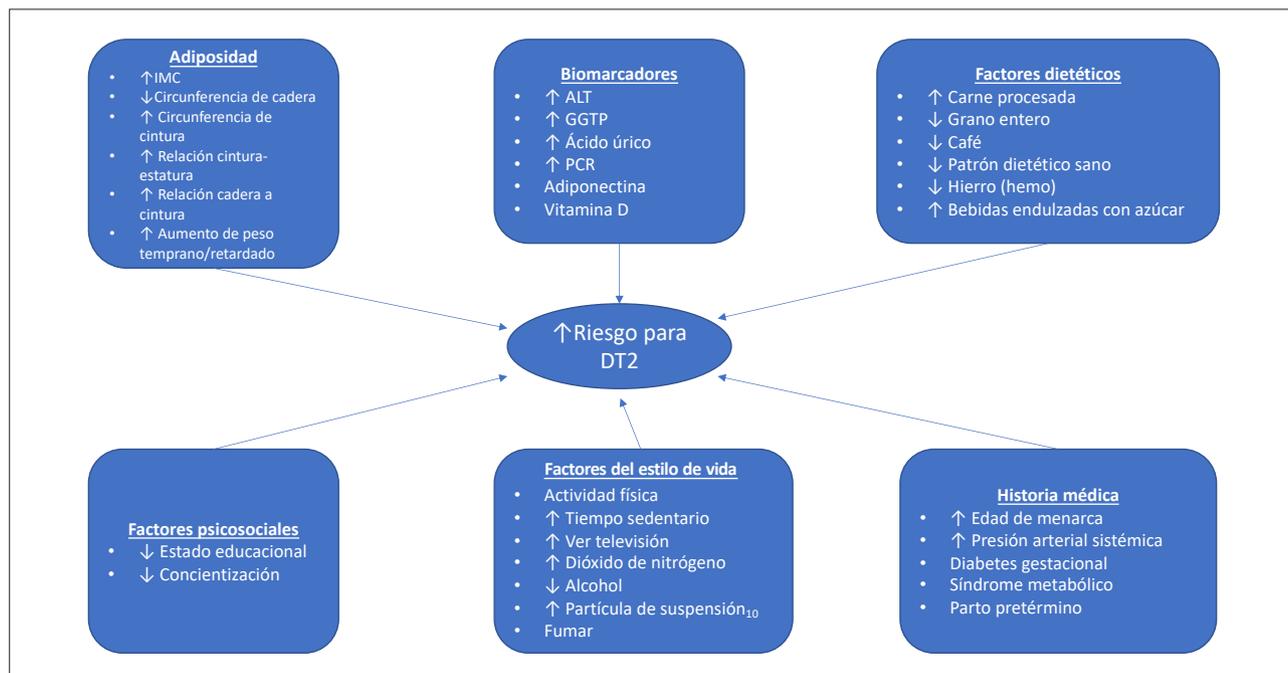


Figura 4. Factores de riesgo para diabetes tipo 2 (DT2) (adaptada de Bellou et al., 2018⁴¹). ↑: exposición mayor al factor de riesgo; ↓: menor exposición al factor de riesgo; ALT: alanina aminotransferasa; GGTP: gamma glutamil transpeptidasa; IMC: índice de masa corporal; PCR: proteína C reactiva.

clásicos, como son edad avanzada, historia familiar de DT2, el grupo etario, la presencia de prediabetes, antecedentes de diabetes gestacional, ECV y obesidad. Hacen énfasis en que no existe tratamiento farmacológico aprobado para la prevención de la DT2. Dos estudios, llamados el Programa de prevención de diabetes (DPP, por sus siglas en inglés) y el Estudio finlandés de prevención de diabetes (DPS, por sus siglas en inglés), tuvieron como objetivo evaluar distintas intervenciones para modificar el estilo de vida en una cohorte prospectiva, con una dieta hipocalórica, baja en grasas saturadas, alta en fibra y actividad física moderada, que condicionó una disminución de peso. Al final del estudio y su extensión, los autores reportaron que la disminución de peso fue el indicador más importante en la disminución del riesgo de diabetes^{43,44}.

La GPC de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC, por sus siglas en inglés) 2019⁷, que tiene como objetivo brindar recomendaciones de prevención y tratamiento para disminuir el impacto de la diabetes en la ECV, hace énfasis en el impacto que tienen ciertas intervenciones para la prevención del

desarrollo de la DT2. Una RS de 63 estudios (17,272 participantes) mostró que una disminución de cada kilogramo de peso adicional disminuye el riesgo de desarrollo de DT2 en un 43%. Las GPC de la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) 2022⁴³ hacen énfasis en el control del peso de todos los individuos con riesgo de presentar DT2, y también en los que ya ha sido diagnosticados, así como las características de la distribución de grasa corporal. Sugieren educar al paciente respecto a que los incrementos de peso aumentan sensiblemente el riesgo de DT2 y de ECV^{43,44}.

Pregunta 2. ¿Cuáles son las pruebas de tamizaje para el diagnóstico de diabetes tipo 2 en personas con riesgo alto?

Recomendación

Se recomienda realizar una prueba de tolerancia a la glucosa (75 g de glucosa anhidra) en todos los pacientes que tengan uno o más factores de riesgo como prueba de tamizaje, debido a que es la

prueba más sensible para detectar pacientes con alteración en el metabolismo de los carbohidratos. El cribaje para DT2 debe realizarse midiendo glucemia en ayuno o HbA1c cada tres años en individuos mayores de 40 años o de alto riesgo usando escalas de riesgo validadas para cada población y de manera más frecuente (cada 6 a 12 meses) en personas calificadas como con muy alto riesgo.

Otras pruebas son la determinación de glucosa plasmática en ayuno (mínimo de 8 horas) y/o la medición de HbA1c determinada con método estandarizado y certificado por el Programa Nacional de Estandarización de Hemoglobina Glucosilada (NGSP).

Se recomienda realizar el tamizaje en población latina a partir de los 35 años de edad.

(Nivel de evidencia 2+++. Grado de recomendación B. Recomendación fuerte.)

Revisión de la literatura y análisis

Se han propuesto distintos abordajes para llevar a cabo el diagnóstico temprano de prediabetes y diabetes. El cribaje o tamizaje para la diabetes implica estudiar a individuos sin síntomas que desconocen su condición, el tamizaje de población de alto riesgo y la incorporación de una o varias intervenciones específicas o un abordaje hacia la población general. Una RS publicada por Barry et al. en 2017⁴⁴ tuvo como objetivo evaluar la precisión diagnóstica de las distintas pruebas de tamizaje para prediabetes. Los autores incluyeron 49 estudios y los metaanálisis reportaron una sensibilidad para la prueba de HbA1c de 0.49 (IC95%: 0.40-0.58) y especificidad de 0.79 (IC95%: 0.73-0.84) para identificar a las personas que viven con prediabetes, aunque no todos los estudios usaron los mismos puntos de corte. La calidad general de los estudios fue de moderada a baja, aunque la exclusión de los estudios de baja calidad no afectó los resultados previos de los metaanálisis. La medición de glucemia en ayunas mostró una sensibilidad de 0.25 (IC95%: 0.19-0.32) y especificidad de 0.94 (IC95%: 0.92-0.96). Esta baja precisión diagnóstica en los distintos estudios de tamizaje ha dado como resultado diferencias en las distintas estrategias de diagnóstico a nivel internacional. Las GPC de la ADA

en EE.UU. recomiendan un diagnóstico de prediabetes en personas con una glucemia en ayuno de 100 a 125 mg/dl o de HbA1c del 5.7 al 6.4%. La OMS y el Comité Internacional de Expertos recomiendan utilizar una glucemia en ayuno de 110 a 125 mg/dl o de HbA1c del 6.0 al 6.4%. En esta RS se evidenció que hay poca correlación entre los tres estudios que se evaluaron, glucemia en ayuno, HbA1c o tolerancia a la glucosa a las dos horas en pacientes catalogados con prediabetes⁴⁴. Los autores sugieren que debido a la baja precisión diagnóstica de los estudios disponibles, se pueden considerar evaluaciones periódicas basadas en población general como las propuestas por la OMS caracterizada por acciones multisectoriales que simultáneamente abarcan estrategias intensivas de educación para establecer hábitos dietéticos favorables al mismo tiempo que se promueve la actividad física moderada⁴⁴.

Las GPC de la CDA 2018⁴⁵ señalan que el 1.13% de la población con DT2 en Canadá está subdiagnosticada por glucemia en ayuno y el 3.09% por HbA1c, contribuyendo para un 20 a 40% de todos los casos de diabetes. Establecen que para que sea efectiva, la estrategia de tamizaje enfocada a la población general debe tener una cobertura muy amplia de la población y tener como objetivo la identificación temprana de los casos para poder intervenir. Distintos estudios internacionales, como el estudio ADDITION-Europe, pudieron diagnosticar del 0.33 al 1.09% de diabetes en la población general, lo cual fue mucho mejor a lo esperado, y esta cohorte falló en demostrar una disminución en la mortalidad por todas las causas⁴⁵. Adicionalmente, el estudio ADDITION-Cambridge no pudo conseguir una disminución de la mortalidad asociada a DT2 o de cualquier otra causa a 10 años de seguimiento en comparación con el grupo que no se tamizó. Esto pudo explicarse por una baja prevalencia de la enfermedad (3%). Sin embargo, no hay una evidencia fuerte que demuestre el costo/efectividad para las estrategias de tamizaje dirigidas a la población general⁴⁵. Las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los EE.UU.⁴⁶ (USPSTF, por sus siglas en inglés) sugieren aplicar un tamizaje dirigido a población de riesgo, definida como adultos de 40 a 70 años de edad con sobrepeso u obesidad. Sin embargo, con esta estrategia solo se detecta a la mitad

con disglucemia no diagnosticada, e incluso menos en ciertos grupos raciales minoritarios. Estos resultados, sin embargo, son mejores que las estrategias dirigidas a la población general. Las GPC de la CDA 2018 sugieren por consenso que todos los individuos deben evaluarse anualmente para DT2 con base en criterios clínicos y demográficos. El cribaje para DT2 debe realizarse midiendo glucemia en ayuno o HbA1c cada tres años en individuos mayores de 40 años o de alto riesgo usando escalas de riesgo validadas para cada población y de manera más frecuente (cada 6 a 12 meses) en personas calificadas como con muy alto riesgo. También recomiendan la medición de la glucemia en ayuno y de la HbA1c como pruebas para el cribaje, sin embargo recomiendan incluir una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) de 75 g en caso de glucemia en ayuno en un rango de 110 a 125 mg/dl o de HbA1c del 5.7 al 6.4%. También se recomienda realizar una PTGO de 75 g en caso de glucemia en ayuno en un rango de 100 a 110 mg/dl y de HbA1c del 5.5 al 5.9% en pacientes con presencia de factores de riesgo, tales como: edad mayor a 40 años, familiares de primer grado con diabetes, grupo étnico de alto riesgo, antecedentes de prediabetes o de productos macrosómicos, signos o síntomas de microangiopatía o macroangiopatía, presencia de enfermedades cardiovasculares, obesidad, tabaquismo y otras enfermedades asociadas. La ADA 2023 sugieren por consenso que todos los individuos deben evaluarse para DT2 con base en criterios clínicos y demográficos. El cribaje para DT2 debe realizarse midiendo glucemia en ayuno o HbA1c cada tres años en individuos mayores de 35 años (Tabla 3)⁴⁵⁻²¹⁸.

Pregunta 3. ¿Cuáles son los criterios diagnósticos de prediabetes en adultos?

Recomendación

Se recomiendan para el diagnóstico de prediabetes los siguientes criterios:

Glucemia en ayuno 100 a 125 mg/dl o PTGO 2 h de 140 a 199 mg/dl o HbA1c del 5.7 al 6.4%.

(Nivel de evidencia 2+++. Grado de recomendación B. Recomendación fuerte.)

Tabla 3. Factores de riesgo para diabetes tipo 2

Edad > 35 años
Familiar de primer grado con DT2
Miembro de población de alto riesgo (descendiente de africano, árabe, hispano, indígena o surasiático, estado socioeconómico bajo)
Historia de prediabetes (TGA, GAA, HbA1c 5.7 a 6.4%)
Historia de diabetes <i>mellitus</i> gestacional
Historia de parto con producto macrosómico
Presencia de daño a órgano blanco asociado con diabetes: <ul style="list-style-type: none"> – Microvascular (retinopatía, neuropatía, nefropatía) – Cardiovascular (coronario, cerebrovascular, periférico)
Presencia de factores de riesgo vasculares: <ul style="list-style-type: none"> – c-HDL < 38.61 mg/dl en hombres, < 50.19 mg/dl en mujeres* – TG ≥ 150.44 mg/dl* – Hipertensión* – Sobrepeso* – Obesidad abdominal* – Tabaquismo
Presencia de enfermedades asociadas: <ul style="list-style-type: none"> – Historia de pancreatitis – Síndrome de ovario poliquístico* – <i>Acantosis nigricans</i>* – Hiperuricemia/gota – Esteatohepatitis no alcohólica – Desórdenes psiquiátricos (trastorno bipolar, depresión, esquizofrenia[†]) – Infección por VIH[‡] – Apnea obstructiva del sueño[§] – Fibrosis quística
Uso de medicamentos asociados con diabetes <ul style="list-style-type: none"> – Glucocorticoides – Antipsicóticos atípicos – Estatinas – Terapia antirretroviral altamente activa[‡] – Medicamentos antirrechazo de trasplante

*Asociado con resistencia a la insulina.

[†]La incidencia de diabetes tipo 2 es al menos 3 veces mayor en personas con esquizofrenia que en población general. Usando datos recolectados en 1991, la prevalencia de diabetes se analizó en > 20,000 individuos diagnosticados de esquizofrenia. El rango de diagnosticados con diabetes fue del 9 al 14%, superando los rangos de la población general previo al uso de nuevos fármacos antipsicóticos.

[‡]VIH y terapia antirretroviral altamente activa incrementan el riesgo de prediabetes (TGA) y DT2 por 1.5 a 4 veces más, comparado con la población general.

[§]La apnea obstructiva del sueño es un factor de riesgo independiente para la diabetes.

c-HDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad; DT2: diabetes tipo 2; GAA: glucosa en ayuno alterada; HbA1c: hemoglobina glucosilada; TG: triglicéridos; TGA: tolerancia a la glucosa alterada.

Adaptada de Ekoe et al., 2018⁴⁵ y ElSayed et al., 2023²¹⁸.

Revisión de la literatura y análisis

Las GPC ADA 2022 definen el término de prediabetes como aquellos individuos en los cuales los niveles de glucosa no cumplen criterios para diagnóstico de diabetes, pero que denotan un metabolismo anormal de la glucosa⁴⁷. El diagnóstico de prediabetes se hace con base en cifras anormales de glucemia en ayuno y/o HbA1c del 5.7 al 6.4%. La prediabetes no se considera como una entidad nosológica, sino más bien como una etapa de riesgo para la progresión a diabetes y a ECV. Se considera prediabetes cuando se presenta la glucosa alterada en ayuno (GAA) en un rango de 100 a 125 mg/dl y de glucosa posprandial (GPP) o PTGO a las 2 h (con 75 g de glucosa) de 140 a 199 mg/dl (Tabla 4). El seguimiento de cifras alteradas de HbA1c ha mostrado tener una fuerte asociación con la progresión a diabetes, por lo que recomiendan informar al paciente de su condición e implementar estrategias agresivas de tratamiento. El seguimiento de pacientes con diagnóstico de prediabetes con base en estudios de laboratorio se recomienda con una periodicidad anual⁴⁸.

Las GPC de la CDA 2018⁴⁹ se refieren a los individuos con prediabetes como aquellos que tienen GAA, PTGO alterada o una HbA1c del 5.7 al 6.4%, lo que los coloca en un riesgo aumentado de desarrollar diabetes. La asociación de GAA y PTGO alteradas en el mismo individuo es muy fuerte como factor de riesgo para desarrollar diabetes. La combinación de GAA y HbA1c del 5.7 al 6.4%, predice al 100% la progresión a DT2 en un lapso de cinco años⁴⁹. Las GPC de ESC/EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) 2019 toman los criterios diagnósticos de la OMS y la ADA para prediabetes⁷.

Una RS publicada por Zhang et al. en 2010⁴⁸ tuvo como objetivo examinar los rangos de resultados de HbA1c para predecir el riesgo de desarrollo de diabetes antes de incorporar estrategias de prevención. Los autores incluyeron 16 estudios clínicos (44,203 participantes) con un promedio de seguimiento de 5.6 años. El promedio de edad de los participantes fue de 53.4 años. Los resultados de los metaanálisis mostraron que los sujetos con un rango de HbA1c del 4.5 al 7.1% tuvieron una incidencia del 0.1% por año al 54.1% por año. Entre los

Tabla 4. Criterios para definir prediabetes

GPA 100 a 125 mg/dl (GAA) [Grado A. Nivel 1]
o
GP de 140 a 199 mg/dl a las 2 h en una PTGO de 75 g (TGA) [Grado A. Nivel 1]
o
HbA1c del 5.7 a 6.4% (para uso en adultos en ausencia de factores que afecten a la precisión de la HbA1c y no para el uso en sospecha de diabetes tipo 1) [Grado B. Nivel 2]
La prediabetes se define como un estado que sitúa a los individuos en un riesgo alto para desarrollar diabetes y sus complicaciones*

*Para las 3 pruebas el riesgo es continuo, se extiende por debajo del límite inferior del rango y se vuelve desproporcionadamente mayor en el extremo superior del rango.

GAA: glucosa alterada en ayunas; GP: glucosa plasmática; GPA: glucosa plasmática en ayunas; PTGO: prueba de tolerancia a la glucosa oral; TGA: tolerancia a la glucosa alterada.

Adaptada de Zhang et al., 2012⁴⁸ y Punthakee et al., 2018⁴⁹.

estudios que categorizaron los resultados de HbA1c, se demostró que en el rango del 5.0 al 6.5% hubo un aumento en la incidencia de diabetes, aunque hubo mucha heterogeneidad entre los resultados. El riesgo de HbA1c entre el 5.7 y el 6.5% fue 20 veces mayor para desarrollar DT2 en comparación con < 5.0% de HbA1c y los que mostraron HbA1c entre el 5.0 y 5.5% tuvieron el doble de riesgo en comparación con los que mostraron HbA1c < 5.0%. Los autores analizaron los datos de siete estudios y obtuvieron una curva de incidencia anualizada en donde encontraron una correlación entre el aumento de las cifras de HbA1c y la incidencia de DT2. Cuando las cifras de HbA1c se incrementan del 5.5 al 6.0% (0.16% por cada 1% de aumento de HbA1c), la incidencia de DT2 se incrementa del 1.8 al 5.0%. Con esto se concluye que existe una incidencia a cinco años de < 5 a 9% (HbA1c 5.0 a 5.5%), de 9 a 25% (HbA1c 5.5 a 6.0%) y de 25 a 50% (HbA1c 6.0 a 6.5%)⁴⁸.

Una RS publicada en 2007 por la colaboración para los factores de riesgo emergentes tuvo como objetivo analizar la información de una base de datos compuesta por información proveniente de 104 estudios prospectivos (1.1 millones de participantes) que concluyeron que la DT2 es un factor de riesgo del doble para desarrollar ECV, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular isquémica y muertes por enfermedades vasculares, independiente de otros factores de riesgo⁵⁰.

Pregunta 4. ¿Cuáles son los criterios diagnósticos de diabetes tipo 2 en adultos?

Recomendación

Se recomienda para el diagnóstico de diabetes los siguientes criterios: glucemia en ayuno > 126 mg/dl o PTGO a las 2 h de > 200 mg/dl o HbA1c > 6.5% o una medición de glucosa plasmática aleatoria > 200 mg/dl.

(Nivel de evidencia 2+-. Grado de recomendación B. Recomendación fuerte.)

Revisión de la literatura y análisis

Desde 1965 la OMS publica lineamientos para el diagnóstico y clasificación de la diabetes. El documento más actualizado fue publicado en 2006⁵¹ y en él se mantiene el punto de corte de glucemia en ayuno de > 126 mg/dl o PTGO 2 h > 200 mg/dl. Estos criterios distinguen a un grupo con riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares, cardiovasculares y de mortalidad prematura. El punto de corte para GAA debía mantenerse en 110 mg/dl debido a que no había evidencia de que un punto de corte menor (< 100 mg/dl) daría beneficio en cuanto a la reducción de eventos adversos o progresión a diabetes con este último punto de corte. Disminuir el punto de corte incrementaría la proporción de personas con PTGO alterada y con GAA, pero disminuye la proporción de personas con GAA que también tienen PTGO alterada. La obtención de la muestra debe ser sangre venosa como método estándar, aunque en situaciones donde no exista la disponibilidad, se cuentan con tablas de conversión de medición de la glucosa capilar. La PTGO es una prueba que permite identificar el estado de tolerancia a la glucosa en pacientes con glucemia en ayuno de 110 a 125 mg/dl. Estos lineamientos resaltan que hasta un 30% de casos de diabetes no son diagnosticados por la prueba de glucemia en ayunas solamente, por lo que es muy útil para confirmar o excluir anormalidad en la tolerancia a la glucosa en personas asintomáticas⁵¹. Estos lineamientos no consideraban la medición de HbA1c como parte de los criterios diagnósticos de diabetes. Fue hasta 2011 cuando la OMS

Tabla 5. Criterios para el diagnóstico de diabetes

GPA ≥ 126 mg/dl. El ayuno se define como ningún consumo calórico por al menos 8 h*
o
2 h GP ≥ 200 mg/dl durante PTGO. La prueba realizarse como describe la OMS, usando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua*
o
HbA1c ≥ 6.5%. La prueba debe realizarse en un laboratorio utilizando el método certificado o el programa de estandarización nacional de HbA1c y estandarizado por el DCCT*
o
En pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémicas, una glucosa plasmática aleatoria ≥ 200 mg/dl

* En ausencia de hiperglucemia inequívoca, el diagnóstico requiere dos resultados anormales de la misma muestra o en dos muestras separadas. DCCT: *Diabetes Control and Complications Trial*; GPA: glucosa plasmática en ayuno; HbA1c: hemoglobina glucosilada; PTGO: prueba de tolerancia oral a la glucosa; OMS: Organización Mundial de la Salud. Adaptada de American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022⁴⁷.

publicó lineamientos para el uso de la HbA1c como parte del diagnóstico de diabetes⁵². Las conclusiones de la RS efectuada por el grupo de expertos convocado por la OMS mostraron que la medición de HbA1c tiene una adecuada precisión diagnóstica y se recomienda que el punto de corte sea del 6.5% como criterio diagnóstico⁵¹.

Las GPC de la ADA 2022⁴⁷ establecen como criterios diagnósticos para diabetes una glucemia en ayunas > 126 mg/dl (el ayuno definido como 8 h sin ingesta calórica) o una PTGO 2 h > 200 mg/dl, de acuerdo con los criterios de estandarización descritos por la OMS o un resultado de HbA1c > 6.5% o en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o descompensación hiperglucémica, una medición de glucosa plasmática > 200 mg/dl (Tabla 5).

Cabe destacar que la concordancia entre las distintas pruebas dista mucho de ser alta; comparada con la glucemia en ayuno y la medición de HbA1c, la PTGO 2 h tiene mayor sensibilidad, o sea, la capacidad de diagnosticar a más personas con prediabetes y diabetes. Cuando existe discordancia entre las pruebas de HbA1c y la de glucemia en ayunas, esta última combinada con PTGO 2 h tiene más precisión diagnóstica. Siempre hay que considerar la calidad

de los equipos de diagnóstico y la correcta estandarización de los métodos como una posible fuente de error de medición en los pacientes⁴⁷. La medición de la HbA1c tiene la ventaja de tener menos variabilidad en el tiempo debido a estrés, cambios en la dieta o enfermedades, sin embargo tiene menor sensibilidad y un mayor costo. También hay que considerar la variabilidad de los resultados de HbA1c en pacientes hemodializados, embarazadas, con tratamiento para VIH (virus de inmunodeficiencia humana), la edad, con enfermedades hematológicas y las variaciones étnicas⁴⁷.

Las GPC de la CDA 2018 (Tabla 6)⁴⁹ establecen como criterios diagnósticos para diabetes una glucemia en ayunas de 126 mg/dl y que correlaciona mejor con una PTGO 2 h de > 200 mg/dl. El diagnóstico de diabetes está basado en el punto de corte de HbA1c que predice mejor la aparición de enfermedad microvascular, de hecho, siendo mejor predictor de ECV que la glucemia en ayunas y la PTGO alterada. Señalan que algunos estudios han demostrado que las cifras de HbA1c en población afroamericana, indios americanos, asiáticos e hispanicos pueden tener valores un 0.4% por arriba de las cifras mostradas en población blanca no hispanica. Sugieren que en un individuo en donde algunas de las pruebas resultan por arriba de los puntos de corte descritos, se lleve a cabo la repetición de la misma prueba u otra (glucemia en ayunas, PTGO o HbA1c) a manera de confirmación. Esta estrategia confirma alrededor del 40 al 90% de personas con una prueba positiva inicial⁴⁹⁻⁵².

Las recomendaciones para establecer el diagnóstico de las GPC ESC/EASD 2019 establecen la conveniencia de realizar prueba de glucemia en ayunas o HbA1c y confirmar el diagnóstico con una PTGO 2 h en caso de duda. Estas recomendaciones están en línea con los criterios diagnósticos de otras sociedades internacionales como las GPC AACE/ACE (*American Association of Clinical Endocrinology/American College of Endocrinology*) 2015⁵³.

Una RS publicada por Kaur et al. en 2020⁵⁴ tuvo como objetivo evaluar la precisión diagnóstica de las distintas pruebas de laboratorio para el diagnóstico de DT2 y prediabetes en pacientes sin diagnóstico previo. Los autores consideraron la PTGO 2 h

Tabla 6. Diagnóstico de diabetes

GPA \geq 126 mg/dl
Ayuno = ningún consumo calórico por al menos 8 h
o
HbA1c \geq 6.5%
Usando un ensayo estandarizado y validado en ausencia de factores que afecten la exactitud de la HbA1c y no se sospeche diabetes tipo 1
o
2 h GP en un 75 g OGTT \geq 200 mg/dl
o
GP aleatoria \geq 200 mg/dl
Aleatorio = cualquier momento del día, sin consideración por el intervalo desde la última comida

GP: glucosa plasmática; GPA: glucosa plasmática en ayuno; HbA1c: hemoglobina glucosilada; OGTT: prueba de tolerancia a la glucosa oral (por sus siglas en inglés).

Adaptada de Punthakee et al., 2018⁴⁹.

como el estándar de referencia. Se incluyeron 37 estudios, 21 evaluaron HbA1c, nueve estudios evaluaron glucemia en ayunas y cuatro estudios evaluaron HbA1c y glucemia en ayunas. Un total de 107,534 participantes para diabetes (25 estudios), 39,846 para prediabetes y diabetes (11 estudios) y 667 para prediabetes solamente (un estudio) fueron incluidos en los análisis. Aunque hubo estudios en donde no se reportaron algunos métodos de selección, en términos de aplicabilidad la mayoría se consideraron como con bajo riesgo de sesgo⁵⁴. Los resultados de los metaanálisis muestran para la medición de HbA1c una sensibilidad del 50% (IC95%: 42-59%), especificidad del 97% (IC95%: 95-98%), una razón de verosimilitud positiva (LR+, por sus siglas en inglés) de 18.3 (IC95%: 11-30) y una razón de verosimilitud negativa (LR-, por sus siglas en inglés) de 0.51 (IC95%: 0.432-0.605). Para la medición de glucemia en ayunas (punto de corte en 126 mg/dl) se encontraron una sensibilidad del 59% (IC95%: 46.6-71%), especificidad del 98.8% (IC95%: 96.5-99.6%), un LR+ de 47.825 (IC95%: 19.10-119.73) y LR- de 0.411 (IC95%: 0.305-0.555). Los autores estimaron un punto de corte ideal para la medición de HbA1c del 6.03% de acuerdo con los resultados de las curvas ROC (*receiver operating characteristic curve*), con una sensibilidad del 74% (IC95%: 68-79%) y una especificidad del 87.2% (IC95%: 82-91%), el punto de corte ideal para la medición de glucemia en ayunas fue de 104 mg/dl de acuerdo con los

resultados de las curvas ROC, con una sensibilidad del 82.3% (IC95%: 74.6-88.1%) y una especificidad del 89.4% (IC95%: 85.2-92.5%)⁵⁴.

Otra RS publicada por Hoyer et al. en 2018⁵⁵ tuvo el objetivo de analizar la información proveniente de dos RS publicadas previamente^{56,57}. Los autores compararon la precisión diagnóstica de la HbA1c con la medición de glucemia en ayunas utilizando la PTGO 2 h como el estándar de referencia. Los autores incluyeron nueve estudios y el análisis de curva ROC dio como resultado un punto de corte óptimo para HbA1c del 6.0 al 6.2% (sensibilidad del 80.4 al 86.3% y especificidad del 75.8 al 87.5%) y de 111-115 mg/dl (sensibilidad del 75.2 al 68.7% y especificidad del 88.3 al 93.7%) para la glucemia en ayunas⁵⁵.

Pregunta 5. ¿Cuál es el beneficio/impacto de implementar intervenciones dietéticas en el manejo de individuos con prediabetes o diabetes tipo 2 comparado con la no intervención o el uso de distintas intervenciones dietéticas?

Recomendación

Se recomienda la implementación de una estrategia dietética de forma individualizada, idealmente instituida por un nutriólogo, considerando las preferencias culturales y particulares de cada paciente. Se recomienda la implementación de una dieta con restricción calórica.

Se recomienda manejo nutricional consistente en plan de alimentación con un 50% de carbohidratos, un 20% de proteínas y un 30% de grasas saludables. Se recomienda el cálculo de kcal contenidas en la dieta de 25 a 30 kcal por kg de peso ideal. En caso de obesidad: 14 kcal por kg de peso ideal.

(Nivel de evidencia 1+. Grado de recomendación A. Recomendación fuerte.)

Revisión de la literatura y análisis

Múltiples estudios clínicos y consensos de expertos han demostrado que la incorporación de una

terapia nutricional en las personas con prediabetes o diabetes es un componente primordial del manejo integral y de calidad de las personas que viven con diabetes. Las metas principales de un adecuado régimen dietético en estos pacientes es mejorar y mantener las metas de glucemia, disminuir y/o mantener el peso corporal y disminuir los factores de RCV. Las diferencias socioculturales, preferencias individuales y situaciones económicas hacen muy difícil proveer recomendaciones universales que apliquen para todos los pacientes en todos los escenarios clínicos, como se establece en el Reporte de Consenso en Terapia Nutricional de ADA publicado en 2019⁵⁸.

Este consenso establece que hay evidencia de alta calidad que apoya la incorporación de régimen dietético para lograr una disminución ponderal y de esta manera reducir el riesgo de desarrollo de DT2 al lograr un control de la GAA del 58% durante tres años⁵⁸. El resultado de estudios a largo plazo mostró una disminución en el desarrollo de DT2 del 43% a siete años, el 34% a 10 años, el 27% a 15 años y el 43% a 20 años en el estudio del DPP⁵⁹. Las recomendaciones que derivan de este consenso sugieren que no hay un porcentaje ideal de macronutrientes contenidos en la dieta de las personas que viven con diabetes y prediabetes, por lo que sugieren individualizar la proporción de carbohidratos, proteínas y grasas en cada paciente, tomando en cuenta los hábitos previos. Un punto clave es llevar un monitoreo estricto de la ingesta de carbohidratos para optimizar los horarios de ingesta y la selección de alimentos, derivado de esto también se pueden implementar las estrategias de tiempo para la ingesta de medicamentos y la realización de actividad física. La sugerencia para la ingesta en fibra es la misma que para el público en general, preferentemente contenida en los alimentos⁵⁸. La evidencia científica no ha podido demostrar una proporción ideal de macronutrientes contenidos en la dieta de las personas que viven con diabetes. En general se ha observado que esta proporción es parecida a lo que consumen las personas sin diabetes (45% de carbohidratos, 36 a 40% grasa, y 16 a 18% de proteínas). Una RS publicada por Wheeler et al. en 2010⁶⁰ tuvo como objetivo evaluar la calidad y cantidad de los macronutrientes que

idealmente se tienen que considerar en las personas que viven con diabetes y si existe una proporción ideal de estos. Los autores, con base en la información evaluada, consideraron una dieta muy baja en carbohidratos (21 a 70 g/día), moderadamente baja (30 a 40% de las kcal), moderada (40 a 65% de las kcal) y alta (> 65% de las kcal). Los autores incluyeron 11 estudios clínicos que evaluaron estrategias nutricionales con contenidos de carbohidratos bajos (muy baja⁷ o moderadamente baja⁴), donde los resultados de los estudios mostraron poca consistencia en los desenlaces evaluados. Tres ECA no encontraron diferencias entre los grupos en la disminución de HbA1c con dieta muy baja en carbohidratos y un ECA tuvo el mismo resultado con dieta moderadamente baja, aunque otros desenlaces como glucemia en ayunas, insulina de 24 h e insulina en ayunas disminuyeron de manera significativa. También disminuyó la necesidad de medicamentos hipoglucemiantes. Los resultados en el perfil de lípidos tampoco fueron consistentes, aunque en general se observó un incremento significativo en el c-HDL. En general, estos estudios eran con pocos pacientes, alto índice de abandono, de corta duración y con riesgo de sesgo moderado o alto⁶⁰. Los autores incluyeron ECA que evaluaron dietas con contenido moderado o alto de carbohidratos. Cuatro ECA no encontraron diferencia en los valores de HbA1c. Un ECA con alto contenido de carbohidratos encontró mejoría en los valores de HbA1c. Lo mismo sucedió con desenlaces secundarios como insulina sérica, glucemia en ayunas y fructosamina sérica. En general, los estudios fueron muy heterogéneos y los resultados en el perfil de lípidos fueron contrastantes entre los distintos ECA⁶⁰. Respecto a la ingesta de grasa, ocho ECA evaluaron dietas bajas en grasas. De estos, cuatro ECA redujeron la ingesta total de grasas (< 25% del contenido nutricional diario) y el resto de los estudios evaluaron una ingesta del 25 al 30%. Los valores de HbA1c solo disminuyeron en uno de los ocho ECA, encontrándose los resultados de los desenlaces secundarios poco consistentes. Respecto al perfil de lípidos, solo un ECA reportó disminución del CT, pero disminución del c-HDL. En general los estudios fallaron en demostrar un mejor control glucémico en personas que viven con diabetes. Lo mismo sucedió cuando se evaluó la ingesta de distintos tipos de

grasas, fallando en demostrar de manera consistente un beneficio en el control glucémico o en el perfil lipídico. La proporción de proteínas en la dieta tampoco demostró un beneficio en el control glucémico⁶⁰.

Independientemente de la proporción de los macronutrientes contenidos en la dieta de las personas que viven con diabetes, el contenido total de kcal contenidas en esta debe establecerse con el objetivo de lograr las metas de reducción y/o mantenimiento del peso corporal⁶⁰. La cantidad recomendada de carbohidratos en pacientes adultos sin diabetes es de 130 g/día, aunque el metabolismo humano puede proveer de glucosa al cerebro por medio de procesos metabólicos propios (gluconeogénesis, glucogenólisis y cetogénesis). La recomendación para la ingesta de fibra, que además se ha asociado a una disminución en el riesgo de mortalidad de cualquier causa, es la misma que para la población general y consiste en 14 g de fibra por cada 1,000 kcal de la dieta. La ingesta proteica recomendada en personas que viven con diabetes y prediabetes ha sido poco estudiada. Algunos análisis han reportado una disminución del peso corporal con proporciones altas de proteínas en la dieta (25 a 32% del total de kcal vs. 15 a 20%) con una disminución discreta de la HbA1c (0.5%), aunque sin beneficios en otros desenlaces como la glucemia de ayuno, el perfil de lípidos o la presión arterial⁶⁰. La proporción de grasas en la dieta recomendada por la Academia Nacional de Medicina de EE.UU. es del 20 al 35% del total de kcal. Algunos estudios han demostrado que reemplazar carbohidratos por opciones ricas en grasas ha mejorado la glucemia y algunos factores de RCV. Sin embargo, es el tipo de ácidos grasos lo que determina esta mejoría en el perfil lipídico, como evitar las grasas trans de alimentos altamente procesados es sumamente importante. En general se requieren más estudios para determinar la proporción ideal de ácidos grasos en la dieta de las personas con prediabetes o diabetes⁶⁰. Estudios epidemiológicos grandes sustentan el hecho de que el consumo de AGPI se asocia con un menor riesgo de desarrollar DT2. Hay reportes de que la suplementación con omega-3 en personas que viven con prediabetes ha demostrado cierta eficacia

en algunos biomarcadores serológicos. El estudio PREvención con Dieta MEDiterránea (PREDIMED)⁶¹ tuvo como objetivo prevenir el desarrollo de DT2. Los autores incluyeron 3,541 pacientes de 55 a 80 años de edad. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva, dieta mediterránea suplementada con nueces y una dieta control. Los pacientes fueron seguidos por un promedio de cuatro años. Los resultados del estudio mostraron una tasa de 16.0, 18.7 y 23.6 por 1,000 personas año, para las tres dietas de forma correspondiente. Las cifras de glucemia fueron mejores y hubo menor necesidad de ingesta de medicamentos hipoglucemiantes en los grupos con dieta mediterránea. Los autores concluyeron que la dieta mediterránea puede reducir el riesgo de desarrollo de DT2⁶¹.

Se conoce como *índice glucémico (IG)* a la medición de la respuesta glucémica e insulinémica a los carbohidratos ingeridos en los diferentes alimentos comparándola con la respuesta de un alimento de referencia, habitualmente pan blanco o glucosa. El IG representa la calidad del carbohidrato consumido. La carga glucémica (CG) es el producto matemático del IG por la cantidad consumida y estima el efecto glucémico total de la dieta. Una RS publicada por Wang et al. en 2014⁶² evaluó el impacto de dietas con IG bajo en comparación con dietas con IG alto. Los autores incluyeron 19 ECA que fueron catalogados como de moderado a alto riesgo de sesgo. Los metaanálisis de 738 pacientes mostraron una disminución de los resultados de HbA1c a favor de la dieta con IG bajo (DME: -0.42, IC95%: -0.69 a -0.16). Hubo una heterogeneidad importante entre los estudios debido a tamaños de muestra pequeños⁶².

Una RS publicada por Sainsbury et al. en 2018⁶³ tuvo como objetivo evaluar el beneficio de una dieta restrictiva en carbohidratos (< 45% del total de kcal) en comparación con dietas ricas en carbohidratos (> 45% del total de kcal) en adultos con DT2. Los autores incluyeron 25 ECA (2,412 participantes) y los metaanálisis mostraron una mejoría en las cifras de HbA1c a favor de las dietas restrictivas en carbohidratos a los tres meses (diferencia de medias ponderada [DMP]: -0.47%, IC95%: -0.71 a -0.23) y

a los seis meses (DMP: -0.36%, IC95%: -0.62 a -0.09) pero sin diferencias significativas a los 12 y 24 meses. Los autores concluyeron que una dieta restrictiva en carbohidratos puede ser de beneficio en personas que viven con diabetes como parte de su estrategia nutricional⁶³. Otra RS publicada por van Zuuren et al. en 2018⁶⁴ tuvo como objetivo comparar dietas restrictivas en carbohidratos (40% del total de kcal) con dietas bajas en grasas (< 30% del total de kcal) en personas que viven con diabetes. Los autores incluyeron 39 ECA (2,161 participantes) en donde una proporción importante de ellos se calificó como con alto riesgo de sesgo y el resto con riesgo de sesgo desconocido, debido a falta de información. Los resultados del metaanálisis mostraron una disminución de la HbA1c en el grupo de dietas restrictivas en carbohidratos (diferencia de medias [DM]: -1.38%, IC95%: -2.64 a -0.11%). La glucemia de ayuno mejoró en el mediano plazo (DM: -0.97, IC95%: -1.66 a -0.28), sin embargo no hubo diferencias significativas a largo plazo, > 26 semanas (DM: -0.37, IC95%: -1.22 a 0.48) y a dos años (DM: -0.00, IC95%: -1.27 a 1.27). Para otros desenlaces tampoco se observaron resultados consistentes, el c-HDL no observó diferencia en el mediano plazo > 8 a 16 semanas (DM: 0.04; IC95%: -0.03 a 0.11), y hubo diferencias discretas en el largo plazo a favor de la dieta restrictiva en carbohidratos, > 26 semanas (DM: 0.11, IC95%: 0.05 a 0.18) y 2 años (DM: 0.12, IC95%: 0.07-0.17). El colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) no mostró diferencia entre ambas dietas en ninguno de los periodos de seguimiento evaluado, > 8 a 16 semanas (DM: -0.08, IC95%: -0.34 a 0.17), > 26 semanas (DM: -0.07, IC95%: -0.23 a 0.09). Las conclusiones de los autores fueron que la dieta restrictiva en carbohidratos (< 40%) pudo mejorar el control metabólico en personas que viven con diabetes⁶⁴. Otra RS publicada por Snorgaard et al. en 2017⁶⁵ también comparó una dieta en proporción baja a moderada de carbohidratos (< 45%) con dietas que contienen mayor proporción de carbohidratos del total de kcal. Los autores incluyeron 10 ECA (1,376 participantes). Al año de seguimiento la dieta baja en carbohidratos mostró cifras menores de HbA1c (0.34%). Se observó además que a mayor restricción de carbohidratos, mayor disminución glucémica. Sin embargo a partir del año de seguimiento no

hubo diferencia entre ambos grupos. No hubo diferencias respecto a otros desenlaces (IMC, c-LDL y Calidad de vida relacionada con la salud [HRQoL, por sus siglas en inglés])⁶⁵.

En general, las recomendaciones dietéticas para personas con diabetes consisten en considerar los vegetales pobres en almidón, evitar azúcares agregados y cereales procesados y favorecer el consumo de alimentos orgánicos sobre alimentos procesados. No existe evidencia científica que haya demostrado que un tipo de alimentación sea el ideal sobre el resto, sin embargo las distintas dietas contienen elementos que han demostrado ser más favorables para el control glucémico.

El balance energético de la dieta deberá enfocarse a lograr una pérdida ponderal en pacientes con sobrepeso u obesidad. Se recomienda que los planes sean individualizados de manera que haya un déficit energético en combinación con actividad física. Es importante, en pacientes mayores o que sean susceptibles a hipoglucemia, establecer planes sencillos en donde se enfatizan los tamaños de las porciones e incorporar tipos de dietas saludables. Desde una disminución del 5% del peso corporal se pueden ver beneficios, sin embargo, a mayor pérdida ponderal los beneficios serán progresivos, siendo un 15% de pérdida ponderal una meta en personas que viven con diabetes y del 7 al 10% en personas que viven con prediabetes⁵⁸.

La meta de disminuir los factores de riesgo que pudieran dar como resultado eventos cardiovasculares como enfermedad coronaria, EVC y muerte por medio de la implementación de estrategias nutricionales es algo que se ha evaluado en diversos estudios clínicos. Los lineamientos internacionales recomiendan un consumo de menos del 10% de grasas saturadas por su efecto deletéreo en el c-LDL, y sugieren el cambio a *ácidos grasos monoinsaturados (AGM)* o *AGPI*. Una RS publicada por Hooper et al. con la colaboración Cochrane demostró una reducción del RCV (RR: 0.86, IC95%: 0.77-0.96) en 65,508 participantes al modificar la composición del contenido en grasas de la dieta, no así en la disminución del contenido de grasa total. Sin embargo, no hubo una disminución de la mortalidad total (RR: 0.98, IC95%: 0.93-1.04) o de la mortalidad asociada a eventos

cardiovasculares (RR: 0.94, IC95%: 0.85-1.04)⁶⁶. Otra RS publicada por Huo et al. en 2014⁶⁷ evaluó el impacto que tiene la dieta estilo mediterránea en el control de la glucemia y otros factores de RCV en personas que viven con diabetes. Los autores incluyeron nueve ECA con 1,178 pacientes, donde los resultados del metaanálisis mostraron una mayor reducción en las cifras de HbA1c (DM: -0.30, IC95%: -0.46 a -0.14), glucemia de ayuno (DM: -0.72, IC95%: -1.24 a -0.21), insulina de ayuno (DM: -0.55 μ U/ml, IC95%: -0.81 a -0.29), IMC (-0.29 kg/m², IC95%: -0.46 a -0.12). De igual manera, las cifras de lípidos se modificaron a favor de la dieta estilo mediterránea, CT (DM: -0.14, IC95%: -0.19 a -0.09) y triglicéridos (DM: -0.29, IC95%: -0.47 a -0.10)⁶⁷. Otra RS publicada por Qian et al. en 2016⁶⁸ evaluó el efecto de una dieta rica en AGM en comparación con dietas ricas en carbohidratos o dietas ricas en AGPI. Los autores incluyeron 24 ECA con 1,460 participantes que compararon dieta rica en AGM con dieta rica en carbohidratos y cuatro estudios (44 participantes) que compararon dieta rica en AGM con dieta rica en AGPI. Los metaanálisis mostraron una disminución significativa a favor de la dieta rica en AMG en comparación con la dieta rica en carbohidratos, glucemia de ayuno (DMP: -10.27 mg/dl, IC95%: -13.69 a -7.02), triglicéridos (DMP: -5.6 mg/dl, IC95%: -7.9 a -3.2), peso corporal (DMP: -1.56 kg, IC95%: -2.89 a -0.23) y presión arterial sistémica (DMP: -2.31 mmHg, IC95%: -4.13 a -0.49). Cuando las dietas ricas en AGM se compararon con las dietas ricas en AGPI solamente se observó una diferencia estadísticamente significativa en la glucemia de ayuno (DMP: -15.67 mg/dl, IC95%: -30.09 a -1.26), sin embargo hubo mucha heterogeneidad en los resultados debido a la muestra pequeña para el metaanálisis⁶⁸.

Una RS «en sombrilla» publicada por Churuangsuk et al. en 2021⁶⁹ tuvo como objetivo evaluar distintas estrategias dietéticas para la pérdida de peso y remisión en personas con DT2. Los autores incluyeron 19 RS de ECA que evaluaron 1,587 estudios clínicos. Los resultados de los metaanálisis mostraron que se obtuvieron mayores disminuciones en el peso corporal con dietas muy bajas en kcal (400 a 500 kcal por 8 a 12 semanas), alcanzando pérdidas de 6.6 kg (IC95%: -9.5 a -3.7) en comparación con las dietas

de 1,000 a 1,500 kcal. Las dietas bajas en carbohidratos no fueron más eficientes para la pérdida ponderal que las dietas altas en carbohidratos/bajas en grasas. Las dietas altas en proteínas, mediterráneas, altas en AGM, vegetarianas y las de IG bajo lograron un beneficio mínimo o nulo en la disminución de peso. Sobre la remisión de DT2 a un año, se reportó en el 54% de los participantes en ECA incluyendo las dietas de baja energía, el 15% para la dieta mediterránea, el 20% para la dieta cetogénica/muy baja en carbohidratos y el 22% para las dietas muy bajas en kcal, aunque estos últimos datos mostraron alto riesgo de sesgo. Las conclusiones de los autores es que la evidencia actual para la disminución de peso en personas que viven con diabetes no sustenta ningún perfil en particular de proporción de macronutrientes. Las dietas muy bajas en kcal son las intervenciones más eficaces. Los programas que incluyen fórmulas hipocalóricas para el remplazo total de la dieta del paciente fueron las más efectivas para la remisión de la DT2. La mayoría de la evidencia tiene periodos de seguimiento de un año o menos⁶⁹.

Las GPC de la CDA 2018 hacen énfasis en la importancia de establecer un programa nutricional profesional, ya que dicha terapia ha demostrado disminuir la HbA1c en 1.0 a 2.0% y cuando es instituida con otros componentes del cuidado integral de la persona que vive con diabetes puede mejorar desenlaces clínicos y metabólicos. La distribución de macronutrientes es flexible y se recomienda cambiar las dietas altas por bajas en carbohidratos como remplazo total de la dieta. Llevar una regularidad en la cantidad y fraccionamiento de los alimentos ayuda al control glucémico, así como establecer un programa variado que se ajuste a las preferencias personales y culturales de cada paciente da beneficios en el largo plazo⁷⁰. Las GPC del NICE publicadas en 2015 y actualizadas en 2022 recomiendan la implementación de programas personalizados en donde se insista al paciente en la importancia de incorporar a su dieta un contenido alto de fibra, carbohidratos de IG bajo (frutas, vegetales, granos y cereales), contenido bajo en ACM y grasas trans y la ingesta de pescado y ACPI. Sugieren una meta de disminución de peso del 5 al 10% al inicio, pero que es deseable continuar¹.

Pregunta 6. ¿Cuál es el beneficio/impacto de implementar intervenciones de ejercicio físico en el manejo de individuos con prediabetes o diabetes tipo 2, comparado con la no intervención?

Recomendación

Se recomienda la implementación de un programa estructurado de ejercicio de manera individualizada. La intervención en el estilo de vida puede prevenir o retrasar la incidencia de DT2 un 58% en personas con alto riesgo de padecer la enfermedad. En pacientes donde se conozca la presencia de complicaciones y/o comorbilidades, como neuropatía, retinopatía, cardiopatía, obesidad mórbida, etc., se recomienda que la implementación del programa de ejercicios sea indicada y supervisada por un especialista, considerando que estos pacientes tienen limitaciones físicas y un riesgo aumentado de presentar eventos adversos propios de su condición.

Se recomienda una frecuencia de al menos tres días o preferentemente cinco días a la semana o al menos 150 minutos por semana. La intensidad del ejercicio debe considerar la medición de la frecuencia máxima esperada (220 latidos por minuto y restar la edad del paciente). Es ideal mantenerse en el 75 a 80% de la frecuencia máxima esperada para favorecer el consumo energético.

Se recomienda llevar a cabo sesiones mínimas de 30 minutos.

(Nivel de evidencia 1++. Grado de Recomendación A. Recomendación fuerte.)

Revisión de la literatura y análisis

La OMS define la actividad física como cualquier movimiento producido por la contracción de los músculos esqueléticos que requiere de gasto energético. El ejercicio es una forma de actividad física más estructurada y que está diseñado para mejorar la condición física de la persona. A pesar del indudable efecto benéfico que tiene el realizar actividad física de manera habitual, las estimaciones mundiales

actuales muestran que uno de cada cuatro adultos y el 81% de los adolescentes no realizan suficiente actividad física. Además, a medida que los países se desarrollan económicamente, los niveles de inactividad aumentan y pueden llegar al 70%, debido a los cambios en los patrones de transporte, el mayor uso de la tecnología para el trabajo y la recreación, los valores culturales y el aumento de los comportamientos sedentarios⁷¹. A medida que hay mayores niveles de inactividad física, se producen impactos negativos en los sistemas de salud, el medio ambiente, el desarrollo económico, el bienestar de la comunidad y la calidad de vida. La OMS propuso en 2018 el plan de acción mundial sobre actividad física 2018-2030, que busca aumentar de manera sensible la cantidad de personas activas en el mundo y proporciona un marco de acciones políticas eficaces y viables que pueden ayudar a apoyar, retener y aumentar la actividad física por medio de alianzas intergubernamentales y multisectoriales en todos los entornos⁷¹.

Las GPC de la ADA 2022 hacen énfasis en que una cantidad de moderada a alta de ejercicio aeróbico se asocia con una disminución sustancial de riesgo de muerte cardiovascular y global en personas que viven con diabetes⁷². La mejoría en la condición cardiorrespiratoria y la pérdida de peso se asocian a un menor riesgo de insuficiencia cardíaca, además de otros beneficios como mejorar la movilidad en pacientes con obesidad. Se recomienda que el tipo, la frecuencia y la duración de la actividad física sea implementada de acuerdo con cada paciente y de preferencia por profesionales. Cuando menos, el ejercicio debe durar al menos 10 minutos, idealmente 30 minutos y sin dejar pasar dos días libres sin ejercicio. La meta es que la rutina de ejercicio vaya progresando en intensidad (hasta llegar a 150 minutos a la semana). También es recomendable el ejercicio isométrico con resistencia para incrementar la fortaleza muscular, el equilibrio y la habilidad para realizar las actividades cotidianas. Es importante la vigilancia médica durante la implementación de las rutinas de ejercicio para evitar lesiones⁷². La evidencia científica es de alta calidad respecto a la efectividad del ejercicio en la mejoría de las cifras de HbA1c en personas que viven con diabetes⁷². En pacientes que usan

insulina, el ejercicio puede ocasionar hipoglucemias repentinas, por lo que es importante el monitoreo de la glucosa capilar antes de iniciar la rutina de ejercicio. Si las cifras de glucosa se encuentran por debajo de 90 mg/dl, es importante considerar la ingesta de algún alimento. Esta hipoglucemia durante o tras el ejercicio es mucho menos común en personas que viven con diabetes que no emplean insulina o algún secretagogo, sin embargo se sugiere que también estos pacientes se monitoreen las cifras de glucosa en las primeras sesiones de ejercicio o cuando haya un cambio en la rutina de este⁷².

El grupo de investigación del DPP llevó a cabo un ECA que involucró a adultos en los EE.UU. que tenían un alto riesgo de desarrollar DT2. El estudio fue diseñado para demostrar si la intervención en el estilo de vida o un tratamiento con metformina previene o retrasa la aparición de diabetes, además de saber si estas dos intervenciones difieren en efectividad. Los participantes elegibles fueron asignados aleatoriamente a una de tres intervenciones: recomendaciones de estilo de vida estándar más metformina, recomendaciones de estilo de vida estándar más placebo dos veces al día o un programa intensivo de modificación del estilo de vida. La incidencia de diabetes fue de 11.0, 7.8 y 4.8 casos por 100 años-persona en los grupos de placebo, metformina y estilo de vida, respectivamente. La intervención en el estilo de vida redujo la incidencia en un 58% y la metformina en un 31%, en comparación con el placebo; por lo cual los cambios en el estilo de vida y el tratamiento con metformina redujeron la incidencia de diabetes en personas con alto riesgo. La intervención en el estilo de vida fue más eficaz que la metformina²¹⁹⁻²²².

Una RS publicada por Caverio et al. en 2018⁷³ tuvo como objetivo evaluar el efecto de la actividad física en los niveles de HbA1c en población no diabética. Los autores incluyeron 15 estudios y los resultados encontraron una disminución de la HbA1c en favor del grupo con ejercicio, tamaño del efecto 0.32 (IC95%: 0.01-0.62) incluso en programas menores a las 12 semanas. Otra RS publicada por Jadhav et al. en 2017⁷⁴ tuvo como objetivo evaluar el impacto de las rutinas de ejercicio

en personas que viven con prediabetes. Los autores incluyeron 19 artículos, de los cuales ocho de ellos contribuyeron a los metaanálisis al ser ECA. Los resultados de los metaanálisis no mostraron beneficio significativo a favor del grupo con ejercicio en la PTGO (RR: 0.26, IC95%: -0.06 a 0.07), glucemia de ayuno (RR: 0.05, IC95%: -0.14 a 0.04), HbA1c (RR: 0.05, IC95%: -0.13 a 0.03). Cabe mencionar un nivel de heterogeneidad alto en los resultados⁷⁴. Una RS publicada por Hemmingsen et al.⁷⁵ con la colaboración Cochrane en 2017 tuvo como objetivo evaluar el efecto de la dieta y la actividad física en la prevención de la DT2 en personas con prediabetes de acuerdo con los criterios internacionales vigentes al momento del estudio. Los autores incluyeron ECA con al menos dos años de seguimiento. Incluyeron 12 ECA con 5,238 participantes de dos a seis años de duración. Once estudios evaluaron dieta más actividad física en comparación con no intervención. Un total de 315 de 2,122 pacientes desarrollaron DT2 (14.8%) en comparación con 614 de 2,389 pacientes en el grupo de no intervención (25.7%) (RR: 0.57, IC95%: 0.50-0.64) con moderada calidad de la evidencia. Dos ECA evaluaron solamente actividad física con tratamiento estándar (397 participantes). En uno de los estudios 41 vs. 67% desarrollaron DT2 y en el otro un 11.9% comparado con un 18% desarrollaron DT2; la calidad de la evidencia fue evaluada como muy baja. No hay evidencia sólida de que la dieta o el ejercicio por sí solos puedan diferir el desarrollo de DT2. Sin embargo, ambas estrategias juntas sí parecen brindar un beneficio a los pacientes en alto riesgo de desarrollar DT2 en un mediano plazo⁷⁵. Una RS publicada por Cronin et al. en 2017⁷⁶ tuvo como objetivo evaluar el impacto del ejercicio en marcadores inflamatorios en adultos sanos, sedentarios. Los autores incluyeron 54 estudios clínicos pero los resultados no pudieron encontrar una asociación consistente entre el ejercicio aeróbico y los valores de proteína C reactiva, interleucina (IL) 6, IL-8 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)⁷⁶.

Con respecto a la evidencia científica del impacto que el ejercicio tiene en el control glucémico de personas que viven con diabetes, una RS publicada por Janssen y Connelly en 2021⁷⁷ tuvo como

objetivo evaluar el impacto del ejercicio en el control glucémico, pero también en la movilidad, el equilibrio y la fuerza muscular, por medio de pruebas validadas para ello en personas que viven con diabetes. Los autores incluyeron 10 ECA y la conclusión de los autores fue que los cambios en la HbA1c no fueron consistentes y dependen del tipo y duración de este. La mejoría en los valores de las distintas escalas depende del volumen total de ejercicio, minutos/semana y número de semanas⁷⁷. Una RS previa, publicada por Boniol et al. en 2017⁷⁸ incluyó 125 estudios. Los resultados del metaanálisis mostraron que un incremento de 100 minutos a la semana de actividad física se asoció a una disminución de -2.75 mg/dl en la glucemia de ayuno (IC95%: -3.96 a -1.55), aunque hubo alto grado de heterogeneidad. Cuando se llevó a cabo la estratificación de sujetos en personas con DT2 y prediabetes (56 ECA), el promedio de cambio de la glucemia en ayuno fue de -4.71 mg/dl (IC95%: -7.42 a -2.01). Para el cambio en la HbA1c, se observó una disminución del -0.14% (IC95%: -0.18 a -0.09) con heterogeneidad importante. Cuando se consideraron solamente las personas que viven con prediabetes o con diabetes (60 estudios) los resultados mostraron una disminución del -0.16% (IC95%: -0.21 a -0.11)⁷⁸.

Una RS publicada por Wahid et al. en 2016⁷⁹ tuvo como objetivo buscar una asociación entre la realización de actividad física y el RCV y DT2. Los autores incluyeron 36 ECA (3,439,874 participantes) con un periodo de seguimiento promedio de 12.3 años. Los autores encontraron una asociación entre la realización de actividad física (150 minutos a la semana de actividad aeróbica moderada a intensa) con un menor riesgo de mortalidad cardiovascular (23%) (RR: 0.77, IC95%: 0.72-0.82), incidencia de ECV (17%) (RR: 0.83, IC95%: 0.78-0.88) e incidencia de DT2 (26%) (RR: 0.74, IC95%: 0.72-0.77). Los autores concluyeron que hay evidencia para sustentar los beneficios de realizar actividad física de manera regular⁷⁹.

Diversas RS han demostrado cierto beneficio de la actividad física en biomarcadores inflamatorios⁸⁰, funcionamiento cognitivo⁸¹, fortaleza muscular y coordinación motora^{77,82,83} en personas que viven con diabetes.

Pregunta 7. ¿Cuál es el beneficio/impacto de implementar intervenciones para evitar consumo de alcohol y tabaco en el manejo de individuos con prediabetes o diabetes tipo 2 comparado con la no intervención o el uso de fármacos?

Recomendación

Recomendamos suspender el uso de tabaco en todos los pacientes, así como el uso de otras alternativas similares, como cigarrillos electrónicos y vapeadores. Recomendamos la implementación en todos los pacientes de estrategias que incluyan terapia conductual y terapia farmacológica.

En el caso de consumo de alcohol, se recomienda que este sea moderado y responsable. Es importante no exceder, en las mujeres, de una bebida al día y los hombres no más de dos bebidas al día (una medida de alcohol equivale a 354 ml de cerveza, 150 ml de vino, 45 ml de bebidas alcohólicas destiladas).

(Nivel de evidencia 1++. Grado de recomendación A. Recomendación fuerte.)

Revisión de la literatura y análisis

La exposición al humo del cigarrillo y al alcohol son factores de riesgo muy bien establecidos para muchas enfermedades de todo tipo. Estudios epidemiológicos han encontrado mayor frecuencia de tabaquismo y exposición ambiental al humo del cigarrillo en pacientes con enfermedades crónicas y jóvenes y adultos jóvenes con diabetes⁷². La asociación de esta exposición con un riesgo incrementado de desarrollar ECV, muerte prematura, peor control glucémico y complicaciones microvasculares, en comparación con las personas no expuestas. Una RS publicada por Pan et al. en 2015⁸⁴ incluyó 88 estudios prospectivos (alrededor de 6 millones de participantes). Los resultados de los metaanálisis mostraron que, comparando con nunca haber fumado, hubo un riesgo aumentado de desarrollar diabetes en fumadores activos (RR: 1.37, IC95%: 1.33-1.42), para pacientes que dejaron de fumar (RR: 1.14, IC95%: 1.10-1.18), para exposición ambiental al humo del cigarrillo (RR: 1.22, IC95%:

1.10-1.35). La asociación persiste en todos los subgrupos y se pudo demostrar una relación dosis-respuesta de acuerdo con la intensidad del hábito tabáquico: leve (RR: 1.21, IC95%: 1.10-1.33), moderado (RR: 1.34, IC95%: 1.27-1.41) e intenso (RR: 1.57, IC95%: 1.47-1.66). Comparado con personas que nunca fumaron, la incidencia fue de RR: 1.54 (IC95%: 1.36-1.74), con gente que apenas había dejado de fumar (< 5 años) RR: 1.54 (IC95%: 1.36-1.74) y con pacientes que con > 10 años de haber dejado de fumar RR: 1.11 (IC95%: 1.02-1.20)⁸⁴.

Una RS publicada por Lindson et al. en 2019 con la colaboración Cochrane⁸⁵ tuvo como objetivo evaluar la efectividad de las intervenciones para dejar de fumar definitivamente. Habitualmente los pacientes reciben instrucciones para abandonar el hábito tabáquico de manera abrupta, sin embargo muchos pacientes no logran dejar de fumar con esa estrategia. Hay distintas maneras en las que una persona puede dejar de fumar (fijando metas de disminución, aumentando el tiempo de pausas sin fumar, etc.). Los autores incluyeron 51 estudios (alrededor de 22,000 participantes), la mayoría adultos que fumaban al menos una cajetilla de cigarrillos diarios (20 cigarrillos) al inicio de los estudios. Uno de los grupos incluía pacientes a los que se les pidió ir disminuyendo gradualmente el consumo de cigarrillos, en comparación con otros grupos donde no hubo ninguna clase de estrategia, pacientes a los que se les pidió dejarlo abruptamente o a los que se les pidió disminuir su consumo de una manera distinta. La calidad de la evidencia fue muy baja. Los resultados mostraron que la evidencia actual no es suficiente para demostrar que una estrategia de reducción gradual es más eficiente que pedir al paciente que deje de fumar de manera abrupta. Los pacientes que usaron vareniclina o alguna alternativa de remplazo de nicotina (goma de mascar u otras) tuvieron mayores probabilidades de dejar de fumar. El apoyo de una terapia profesional presencial ha demostrado mejorar la posibilidad de dejar de fumar, en comparación con la entrega de materiales impresos⁸⁵.

Una RS publicada por Stead et al. en 2016 con la colaboración Cochrane⁸⁶ tuvo como objetivo evaluar los beneficios de la combinación del apoyo conductual con la terapia farmacológica para que

las personas logren dejar de fumar, en comparación con las estrategias convencionales. Los autores incluyeron 53 estudios controlados (alrededor de 25,000 participantes), los cuales incluyeron en su mayoría pacientes en ámbitos clínicos u hospitalarios con problemas de salud específicos. La terapia de apoyo psicológico fue impartida por especialistas en el manejo de adicciones en sesiones de al menos 30 minutos y de menos de 300 minutos. La calidad de la evidencia mostró en la mayoría de los estudios bajo riesgo de sesgo. Los resultados del metaanálisis mostraron una eficacia mayor de la estrategia en la combinación de la terapia conductual en combinación con tratamiento médico (RR: 1.83, IC95%: 1.68-1.98). Las intervenciones que se llevaron a cabo en medio hospitalario mostraron mayor eficacia (RR: 1.97, IC95%: 1.79-2.18) que las intervenciones aplicadas en la comunidad (RR: 1.53, IC95%: 1.33-1.76). Los autores no pudieron detectar otro factor que determine cambios en la eficacia de las intervenciones.

Una RS muy reciente publicada por Hartmann-Boyce et al. en 2020⁸⁷ incluyó un «metaanálisis en red» para evaluar los efectos de las intervenciones conductuales para apoyar el abandono del hábito tabáquico. Los autores incluyeron 33 RS Cochrane con 312 ECA y más de 200,000 participantes. La mayoría de los estudios mostraron bajo riesgo de sesgo (125/312), alto riesgo de sesgo (50/312) y el restante con riesgo de sesgo no valorable. Los resultados del «metaanálisis en red» mostraron que hay evidencia de alta calidad del beneficio del apoyo conductual (RM: 1.44, IC95%: 1.22-1.70, 194 estudios, 72,273 participantes) y de los incentivos financieros garantizados (RM: 1.46, IC95%: 1.15-1.85, 19 estudios, 8,877 participantes). Las estrategias basadas en mensajes de texto tienen moderada evidencia. No hay evidencia de que ninguna de estas estrategias pudiera ser de riesgo para las personas que las reciben. Los autores no encontraron ningún otro factor que modifique la eficacia y seguridad de estas intervenciones⁸⁷. Los beneficios de la terapia conductual se observaron aun en los casos en donde no se administró terapia farmacológica, e incluso fue más pronunciada en ausencia de esta⁸⁷.

Una RS publicada por Cahill et al. con la colaboración Cochrane⁸⁸ tuvo como objetivo evaluar las

intervenciones farmacológicas para apoyar a las personas para dejar de fumar. Los autores desarrollaron un «metaanálisis en red» e incluyeron RS sobre el tema. Incorporaron 12 RS que comprendían 267 ECA (101,804 participantes). Los resultados del «metaanálisis en red» mostraron que la terapia de reemplazo de nicotina (TRN) (RM: 1.84, IC95%: 1.71-1.99) y el bupropión fueron superiores a placebo (RM: 1.82, IC95%: 1.60-2.06). La vareniclina también mostró ser superior a placebo (RM: 2.88, IC95%: 2.40-3.47) y fue superior a monoterapia con TRN (RM: 1.84, IC95%: 1.29-1.91) y al bupropión (RM: 1.59, IC95%: 1.29-1.96)⁸⁸. La combinación de distintas alternativas de TRN fueron igual de eficaces que la vareniclina (RM: 1.06, IC95%: 0.75; 1.48). La citisina también mostró ser superior a placebo (RR: 3.98, IC95%: 2.01-7.87) con un adecuado perfil de seguridad⁸⁸, así como otras alternativas como la nortriptilina (RR: 2.03, IC95%: 1.48-2.78) y la clonidina (RR: 1.63, IC95%: 1.22-2.18). El resto de las alternativas farmacológicas fallaron en demostrar eficacia superior a placebo.

Respecto a la seguridad, el bupropión demostró un adecuado perfil de seguridad y no hubo mayor incidencia de eventos neuropsiquiátricos (RR: 0.88, IC95%: 0.31-2.50) o cardiovasculares (RR: 0.77, IC95%: 0.37-1.59), al igual que con la vareniclina (RR: 1.06, IC95%: 0.72-1.55), que no mostró mayor incidencia de eventos adversos que placebo⁸⁸.

Además del tabaquismo, los desórdenes en el uso del alcohol también ocasionan un alto costo directo e indirecto en las personas que lo padecen. Las GPC de la ADA 2022 y de la CDA 2018^{70,72} sugieren que el consumo moderado de alcohol no tiene un efecto deletéreo en el control glucémico a largo plazo en personas con diabetes. Los riesgos asociados a los desórdenes en el uso del alcohol incluyen hipoglucemia tardía, sobrepeso e hiperglucemia. Por ello se sugiere que las personas con diabetes lleven un monitoreo glucémico después de consumir alcohol, además de seguir los mismos hábitos permitidos de consumo de este que la población general: las mujeres menos de una bebida al día y los hombres no más de dos bebidas al día (una medida de alcohol equivale a 354 ml de cerveza, 150 ml de vino, 45 ml de bebidas alcohólicas destiladas)^{70,72}. Una RS publicada muy recientemente por Kelly et al. en 2020⁸⁹

evaluó la eficacia del programa internacionalmente conocido de apoyo Alcohólicos Anónimos (AA), y lo comparó con otras terapias grupales similares (programas de 12 pasos). Los autores incluyeron ECA, estudios cuasiexperimentales y estudios no controlados. Fueron 27 los estudios incluidos con 10,565 participantes. Los resultados de los metaanálisis mostraron que el programa de AA en comparación con otros programas similares incrementa la tasa de abstinencia continua a 12 meses (CR: 1.21, IC95%: 1.03-1.42) con alta calidad de la evidencia. Ese efecto se mantiene a los 24 y 36 meses. Los autores concluyen que hay evidencia de alta calidad en cuanto a la eficacia de los programas de AA o de 12 pasos, y que incluso son más eficaces que otro tipo de terapias cognitivas para lograr incrementar la abstinencia⁸⁹.

Pregunta 8. ¿Cuál es el beneficio/impacto de implementar intervenciones para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en el manejo de individuos con prediabetes o diabetes tipo 2 comparado con la no intervención o el uso de fármacos?

Recomendación

Recomendamos modificaciones al estilo de vida, sesiones de apoyo emocional y conductual (> 16 sesiones al semestre) que den como resultado un déficit calórico de 500 a 700 kcal/día para lograr una reducción de peso de al menos un 5%, siendo lo ideal un 10% al año.

Recomendamos emplear el medicamento que logre mayor beneficio en la disminución de peso, en general, los agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1), y entre ellos los que han demostrado mayor eficacia en orden descendente son semaglutida inyectable, semaglutida oral, liraglutida, dulaglutida y exenatida. Posteriormente los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (iSGLT-2), y entre ellos los que han demostrado mayor eficacia en orden descendente son canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina. (Nivel de evidencia 1+++. Grado de recomendación A. Recomendación fuerte.)

La metformina se considera un medicamento neutro o con un beneficio muy discreto en la pérdida de peso. (Nivel de evidencia 1+++. Grado de recomendación A. Recomendación fuerte.)

En los casos en donde no se logren las metas planeadas de la pérdida de peso, sugerimos el uso de otros fármacos de apoyo como fentermina (por un lapso no mayor a tres meses), orlistat, naltrexona/bupropión y liraglutida (dosis hasta 3 mg al día para pérdida de peso). (Nivel de evidencia 1+. Grado de recomendación B. Recomendación fuerte.)

Revisión de la literatura y análisis

La evidencia que sustenta los beneficios de un adecuado control del peso corporal en personas que viven con prediabetes o con diabetes es muy sólida. Algunos estudios han reportado que hasta el 85% de las personas que viven con diabetes presentan sobrepeso u obesidad⁹⁰. Estas condiciones han demostrado afectar de distintas maneras el control en las personas que viven con diabetes, debido a que el exceso de grasa corporal se ha asociado a una afectación en la función de la insulina y también es un factor de riesgo independiente para hipertensión arterial sistémica (HAS), dislipidemias y ECV. También se ha descrito que la pérdida de peso disminuye la resistencia a la insulina y mejora el control glucémico. Una RS publicada por Gummesson et al.⁹⁰ en 17,204 participantes reportó que hay una relación lineal entre la disminución de peso y la disminución de las cifras de HbA1c. Los autores estimaron que hay una reducción del 0.1% de HbA1c por cada kilogramo de disminución de peso. Los análisis de subestratificación mostraron que la disminución de las cifras de HbA1c fue más marcada en población con pobre control glucémico en comparación de la población con adecuado control glucémico, en personas que viven con diabetes y el mismo grado de obesidad o sobrepeso. Un aspecto interesante cuando se evaluaron los estudios que midieron el impacto de la cirugía bariátrica, fue el hecho de que por arriba del 15 al 20% de disminución de peso, ya no se observó una reducción de las cifras de HbA1c. No fue posible, debido a la limitación en la información, estratificar el impacto en las

cifras de HbA1c de acuerdo con los cambios en los tipos de medicamentos⁹⁰.

Las GPC de la ADA 2022 y la CDA 2018 hacen énfasis en que una disminución modesta del peso en personas que viven con diabetes, sobrepeso u obesidad mejora de manera sensible el control glucémico y reduce la necesidad del uso de medicamentos de control de la diabetes. Como se ha discutido anteriormente, un régimen dietético estricto combinado con ejercicio físico puede mejorar aún más el control de la glucemia. Estas GPC recomiendan el cálculo del IMC al menos de forma anual. El uso del IMC clasifica el estatus de peso corporal de la siguiente manera: sobrepeso (IMC 25 a 29.9 kg/m²), obesidad clase I (IMC 30 a 34.9 kg/m²), obesidad clase II (IMC 35 a 39.9 kg/m²), obesidad clase III (IMC > 40 kg/m²). Es importante intentar no estigmatizar a los pacientes y realizar la medición en un lugar cómodo y privado. Se recomienda implementar estrategias nutricionales, actividad física regular y sesiones de apoyo emocional y conductual (> 16 sesiones al semestre) para lograr un déficit energético de 500-750 kcal/día^{70,72}. Es deseable evaluar el entorno sociocultural y económico del paciente para identificar barreras potenciales para lograr las metas deseadas. Una vez que el paciente ha logrado la meta de peso durante un año, es importante establecer las estrategias de mantenimiento, que consisten en programas de educación y seguimiento regular.

Como se discutió en el apartado correspondiente, la distribución de macronutrientes en la dieta de la persona que vive con prediabetes o con diabetes no es tan importante como alcanzar un déficit energético que nos permita una pérdida ponderal. No hay evidencia de que los suplementos nutricionales como vitaminas, minerales, aminoácidos, enzimas, antioxidantes y productos naturales tengan un beneficio claro en la pérdida ponderal^{70,72}. Una RS de estudios observacionales publicada por Strelitz et al.⁹¹ en 2021 demostró que el aumento de peso en personas que viven con diabetes se asoció a un incremento de eventos cardiovasculares (CR: 1.13, IC95%: 1.00-1.29) y a mortalidad por cualquier causa (CR: 1.26, IC95%: 1.12-1.41). Sin embargo, en esta RS las intervenciones conductuales dirigidas a la disminución de peso fallaron en demostrar una

disminución de la ocurrencia de eventos cardiovasculares (CR: 0.95, IC95%: 0.71-1.27), la mayoría de los estudios mostró un riesgo moderado de sesgos.

Las GPC de la ADA 2022 establecen que tanto las personas que viven con diabetes con peso normal como las personas que viven con diabetes y sobrepeso u obesidad tienen beneficio de los medicamentos hipoglucemiantes, y la HbA1c no tiene relación con el IMC. Sin embargo, hay que considerar que los medicamentos para el tratamiento de la diabetes que tienen un efecto benéfico en la pérdida ponderal, en orden decreciente, son los siguientes: ar-GLP-1, iSGLT-2, metformina y por último los inhibidores de la alfa-glucosidasa; los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) se consideran neutros. Por el contrario, los secretagogos (glinidas y sulfonilureas [SU]) de la insulina, tiazolidinedionas (TZD) y la insulina pueden incrementar el peso⁷². Las GPC de la CDA 2020⁹² hacen énfasis en que los iSGLT-2 y los arGLP-1 se asocian a una mayor pérdida de peso en comparación con otras clases terapéuticas.

Hablando de medicamentos no antidiabéticos, hay distintas alternativas que se han aprobado por las diferentes agencias regulatorias para lograr la disminución ponderal en población general. La fentermina, de la familia de las metanfetaminas, ha sido aprobada para su uso durante < 12 semanas y para tratamiento a largo plazo (> 12 semanas) en adultos con IMC > 27 kg/m² con una o más comorbilidades. Estos medicamentos incluyen orlistat, fentermina/topiramato, naltrexona/bupropión, liraglutida y semaglutida, y por lo general ayudan a modular el apetito o la ansiedad logrando las metas de consumo energético planteadas. Es importante dar seguimiento a la eficacia de la medicación de manera mensual. En general los respondedores tempranos logran buenos resultados a largo plazo; se considera poca efectividad cuando no se logra una disminución de peso de más del 5% después de tres meses de uso, y es poco probable que se logren las metas planteadas a largo plazo⁷².

Una RS publicada por Khera et al. en 2016⁹³ tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos para el manejo de la obesidad. Los autores incluyeron 28 ECA con 29,018

pacientes (promedio 46 años de edad, 74% mujeres, IMC promedio 36.1 kg/m²). Se realizó un «metaanálisis en red» en el cual se observó que, en los estudios incluidos, el 23% de los pacientes que tomaron placebo lograron una disminución de al menos un 5% de peso, a diferencia del 75% del grupo con fen-termina/topiramato (RM: 9.22, IC95%: 6.63-12.85), área bajo la curva de probabilidad de rango acumulativa (SUCRA) 0.95 de hasta el 63% de los pacientes que recibieron liraglutida (RM: 5.54, IC95%: 4.16-7.78, SUCRA: 0.83), del 55% de los pacientes que tomaron naltrexona/bupropión (RM: 3.96, IC95%: 3.03-5.11, SUCRA: 0.60), del 44% de los que tomaron orlistat (RM: 2.70, IC95%: 2.34-3.09, SUCRA: 0.22). Todos los medicamentos se asociaron con pérdida de peso comparados con placebo a un año de tratamiento. Respecto a la seguridad, liraglutida (RM: 2.95, IC95%: 2.11-4.23) y naltrexona/bupropión (RM: 2.64, IC95%: 2.10-3.35) se asociaron con mayor riesgo de discontinuar el tratamiento debido a eventos adversos en comparación con placebo. Entre los eventos adversos ligados con liraglutida se encontraron los trastornos gastrointestinales: náuseas y diarrea fueron muy comunes, mientras que los eventos de vómitos, estreñimiento, dolores abdominales y dispepsia fueron comunes; en relación con los eventos adversos relacionados con naltrexona/bupropión fueron náuseas, cefalea, estreñimiento, vómitos, sensación de mareo y boca seca. En general, la evidencia que compara directamente las distintas alternativas farmacológicas para la disminución de peso en pacientes con obesidad es limitada. En general la calidad de la evidencia fue moderada⁹³.

Una RS publicada por Norris et al. con la colaboración Cochrane⁹⁴ tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de distintas alternativas de farmacoterapia para la pérdida de peso en personas que viven con diabetes. Los autores incluyeron 22 ECA con un total de 296 participantes para fluoxetina, 2,036 para orlistat y 1,047 para sibutramina. Los resultados de los metaanálisis muestran que hubo una disminución modesta en el peso corporal con fluoxetina (-5.1%, IC95%: -3.3 a 6.9) a 24-36 semanas de seguimiento y con orlistat (-2.0%, IC95%: -1.3 a 2.8) a 12-57 semanas de seguimiento. Los valores de HbA1c disminuyeron discretamente con fluoxetina y orlistat. Los eventos adversos que se

presentaron con orlistat fueron los gastrointestinales, somnolencia, temblores y diaforesis con fluoxetina. En el momento de la RS ningún otro medicamento contaba con ECA que cumplieran criterios de inclusión.

Una RS auspiciada por el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE.UU. (USPSTF, por sus siglas en inglés)⁹⁵ tuvo como objetivo evaluar de manera sistematizada la evidencia científica acerca de los beneficios clínicos de las terapias de apoyo conductuales y las distintas alternativas farmacológicas para la disminución de peso. Los autores incluyeron 122 ECA (62,533 participantes) y dos estudios observacionales (209,993 participantes). Los resultados de los metaanálisis reportaron que en el grupo de personas que se sometieron a terapia de apoyo conductual mostraron una mayor pérdida ponderal a los 12-18 meses (-2.39 kg, IC95%: -2.86 a -1.93) y menos reganancia (ganancia ponderal después de tratamiento) (-1.59 kg, IC95%: -2.38 a -0.79). Los estudios con medicamentos también mostraron una pérdida ponderal significativa en comparación con placebo. Las dosis de las distintas alternativas fueron de acuerdo con las aprobaciones de las autoridades regulatorias de EE.UU.: liraglutida (1.8 a 3.0 mg diariamente), naltrexona y bupropión (32/360 mg [16/180 mg, tres veces al día]), orlistat (360 mg diarios en sus dosis de prescripción [120 mg, tres veces al día] y 180 mg en su dosis de libre venta [60 mg, tres veces al día]), y por último, fen-termina-topiramato (15/92 y 7.5/46 mg)⁹⁵. En dos estudios muy grandes y de alta calidad se demostró que las personas que viven con prediabetes tuvieron una disminución en el riesgo de desarrollar DT2 en un 14.5% en un periodo de tres a nueve años, cifra que aumenta al 23% cuando se analizan todos los estudios que evaluaron ese desenlace. Las conclusiones de los autores es que las estrategias basadas en terapias de apoyo conductual se asociaron a una mayor pérdida de peso y que pueden mantener esa pérdida ponderal durante 12 a 18 meses. De igual forma, las alternativas farmacológicas demostraron lograr una pérdida ponderal significativa con adecuado perfil de seguridad, sin embargo la evidencia fue limitada debido a tamaños de muestra pequeños, variabilidad metodológica y en los criterios de inclusión, pérdida de datos, pérdida en el

seguimiento y limitaciones en la aplicabilidad debido a criterios de inclusión muy rígidos. La evidencia es limitada respecto a los beneficios a largo plazo como disminución en la mortalidad o complicaciones asociadas a la obesidad⁹⁵. Otras RS publicadas con el mismo objetivo reportan resultados muy similares^{93,96}.

Una RS muy reciente publicada por Xia et al. en 2021⁹⁷ tuvo como objetivo evaluar la eficacia de los arGLP-1 orales en personas que viven con diabetes. Los autores llevaron a cabo un metaanálisis en red donde evaluaron toda la clase terapéutica e incluyeron 36 ECA (11,126 participantes) (promedio de edad 56.7 años y el 53% de hombres). Los resultados mostraron que todos los arGLP-1 fueron más eficaces que el placebo en la reducción de la HbA1c. El «metaanálisis en red» mostró una mayor eficacia, tanto en la disminución de la HbA1c como del peso corporal, en orden descendente iniciando por semaglutida (1 mg semanal) y semaglutida oral 14 mg (una vez al día), seguidas de liraglutida (1.8 mg una vez al día), exenatida (2 mg semanal), lixisenatida (20 µg una vez al día), dulaglutida (1.5 mg semanal) y finalmente albiglutida (30 mg semanal). En cuanto a la eficacia para la disminución de peso, los mejores en orden de eficacia fueron: semaglutida inyectable (DME: -4.27, IC95%: -3.53 a -5.01), semaglutida oral (DME: -2.88, IC95%: -2.29 a -3.47), liraglutida (DME: -1.85, IC95%: -1.34 a -2.36) y exenatida (DME: -1.57, IC95%: -0.58 a -2.57). En cuanto a seguridad y comparados con placebo, semaglutida oral (14 mg una vez al día) (RM: 3.58, IC95%: 2.02-6.35), semaglutida (1 mg semanal) (RM: 3.43, IC95%: 1.58-7.45), liraglutida (1.8 mg una vez al día) (RM: 3.04; IC95%: 1.77-7.45) y exenatida (2 µg dos veces al día) (RM: 2,51, IC95%: 1.16-5.45) fueron asociados con una mayor probabilidad de abandono del tratamiento debido a eventos adversos. El «metaanálisis en red» para efectos de seguridad, mostró que los que menos probabilidad presentaron fueron albiglutida y placebo, seguidos de exenatida, dulaglutida, lixisenatida, semaglutida oral, semaglutida inyectada, liraglutida y exenatida los que más presentaron⁹⁷. Otra RS publicada por Sun et al.⁹⁸ demostró con un «metaanálisis en red» que liraglutida (1.8 mg una vez al día) (DME: -5.24 cm, IC95%: -7.68 a -2.93), liraglutida (1.2 mg una vez al día) (DME: -4.73 cm, IC95%: -6.68

a -2.65) y exenatida (10 µg dos veces al día) (DME: -1.34 cm, IC95%: -2.00 a -0.75) fueron más eficaces para disminuir la circunferencia abdominal en comparación con placebo. Cuando se compararon con insulina o TZD la diferencia fue aún mayor⁹⁸. RS previas llegaron a conclusiones similares^{99,100}.

Una RS publicada por Wang et al. en 2017¹⁰¹ tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de los iDPP-4 y de los iSGLT-2 como monoterapia o concomitantes con metformina en personas que viven con diabetes considerando diversos desenlaces. Los autores incluyeron 25 ECA (14,619 participantes) y los resultados de los metaanálisis mostraron que los iSGLT-2 se asociaron a una mayor reducción de HbA1c (DMP: 0.13%, IC95%: 0.04% a -0.22%) en comparación con los iDPP-4. No hubo diferencias entre ambas clases terapéuticas en la incidencia de hipoglucemia (RR: 0.99; IC95%: 0.78-1.26). Los iSGLT-2 fueron también más eficaces para disminuir el peso corporal que los iDPP-4 (DMP: 2-2.35 kg, IC95%: -2.04 a -2.65)¹⁰¹. Cuando se compararon con el tratamiento con metformina, la combinación de iSGLT-2 y metformina logró una mayor disminución del peso corporal (DMP: -1.82 kg, IC95%: -1.99 a -1.65), además de una mayor proporción de pacientes logrando HbA1c < 7.0% (RR: 1.39; IC95%: 1.24-1.56). Cuando se compararon la combinación de iSGLT-2 más metformina, esta fue más eficaz que la combinación de iDPP-4 para disminuir las cifras de glucemia en ayuno (DMP: -12.8 mg/dl, IC95%: 7.7-18.0) y de peso corporal (DMP: 2-2.32 kg, IC95%: -1.94 a -2.69). No hubo diferencia en la HbA1c¹⁰¹ (Tabla 7).

La tirzepatida, un fármaco recientemente desarrollado, con un efecto dual de arGLP-1 y además como péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP, por sus siglas en inglés) y que ha sido aprobado por ministerios de salud en algunos países¹⁰², ha mostrado eficacia en la reducción de peso, mostrando una relación dependiente de la dosis: tirzepatida 5 mg (-6.31 kg, IC95%: -4.38 a -8.25), 10 mg (-8.43 kg, IC95%: -6.77 a -10.09) y 15 mg (-9.36 kg, IC95%: -6.20 a -12.53). Respecto a la disminución de HbA1c se encontró una disminución con tirzepatida 5 mg (-1.62%) y tirzepatida 15 mg (-2.06%). La incidencia de hipoglucemia entre las tres dosis de tirzepatida y placebo fueron similares¹⁰².

Tabla 7. Agentes antihiper glucémicos para uso en diabetes tipo 2

Clase y mecanismo de acción	Medicamento	Precio	Disminución de HbA1c	Peso	Precauciones	Otras consideraciones terapéuticas
Biguanidas: mejoran la sensibilidad a la insulina en el hígado y tejidos periféricos mediante la activación de la proteína cinasa por AMP	Metformina Metformina de liberación prolongada	\$ \$\$	≈ 1%	Neutral	Usar dosis más baja si TFG < 60 ml/min/1.73 m ² No iniciar si TFG < 30 ml/min/1.73 m ² Efectos adversos GI	No tomar durante enfermedades en periodos agudos asociados a un riesgo alto de deshidratación o procedimientos asociados a riesgo alto de lesión renal aguda Proporcionar educación en relación con el manejo en días de enfermedad Puede reducir la absorción de vitamina B12
Incretina: aumenta la liberación de insulina dependiente de glucosa, enlentece el vaciado gástrico e inhibe la liberación de glucagón	arGLP-1 - De acción corta: exenatida, lixisenatida - De acción prolongada: dulaglutida, exenatida de liberación prolongada, liraglutida, semaglutida	\$\$\$\$	0.6 a 1.4%	Pérdida de 1.1 a 4.4 kg	Efectos adversos GI Monitorear retinopatía (especialmente si hay retinopatía preexistente) debido al riesgo de progresión con disminuciones rápidas en la HbA1c Contraindicado en antecedente personal o familiar de cáncer medular, de tiroides o síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 Precaución en antecedente de pancreatitis o cáncer pancreático	Menor disminución de HbA1c con agentes de acción corta No hay evidencia de beneficio CV con lixisenatida y exenatida de liberación prolongada
	iDPP-4 Alogliptina Linagliptina Saxagliptina Sitagliptina	\$\$\$	0.5 a 0.7%	Neutral	Riesgo de insuficiencia cardíaca con saxagliptina Precaución con antecedente de pancreatitis o cáncer pancreático	Raramente: casos de pancreatitis Raramente: casos de dolor articular severo
iSGLT-2: disminuyen la reabsorción renal de glucosa	Canagliflozina Dapagliflozina Empagliflozina Ertugliflozina	\$\$\$	0.5 a 0.7%	Pérdida de 2 a 3 kg	Infecciones micóticas genitales Infecciones de vías urinarias Hipotensión	Mejor eficacia glucémica a menor TFG No iniciar si TFG < 30 ml/min/1.73 m ²

Tabla 7. Agentes antihiper glucémicos para uso en diabetes tipo 2 (continuación)

Clase y mecanismo de acción	Medicamento	Precio	Disminución de HbA1c	Peso	Precauciones	Otras consideraciones terapéuticas
Inhibidor de la alfa-glucosidasa: inhibe la alfa-amilasa pancreática y la alfa-glucosidasa intestinal	Acarbosa	\$\$	0.7 a 0.8%	Neutral	Los efectos GI son comunes	Requiere dosis de 3 veces al día
Insulina: activa los receptores de insulina para regular el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos	a) Insulinas en bolo (prandiales) Análogos de acción rápida Aspart Aspart (acción rápida) Glulisina Lispro U-100 Lispro U-200 b) Insulinas basales NPH de acción intermedia	\$\$\$-\$\$\$ (dependiendo del agente y la dosis)	0.9 a 2.1% o más	a) Incremento de 1 a 2 kg b) Incremento de 2 a 3.5 kg c) Incremento de 2 a 3.5 kg d) Incremento	<p>Casos raros de cetoacidosis diabética (puede ocurrir en ausencia de hiperglucemia)</p> <p>Precaución cuando se combinan con patrones alimenticios bajos en carbohidratos o sospecha de deficiencia de insulina</p> <p>Recomendación: buen cuidado de los pies, particularmente en aquellos con pie de alto riesgo (pérdida de sensibilidad protectora, úlcera previa o amputación)</p> <p>La dapagliflozina está contraindicada en cáncer vesical</p>	<p>No tomar antes de cirugía mayor o durante enfermedades graves o infecciones</p> <p>No tomar durante enfermedades agudas asociadas con alto riesgo de deshidratación o procedimientos asociados a riesgo alto de lesión renal aguda</p> <p>Proporcionar educación en relación con el manejo en días de enfermedad</p> <p>Al iniciar el tratamiento se espera una reducción en la TFG (< 20%)</p> <p>Solo se ha mostrado seguridad CV para ertugliflozina</p>
Insulina: activa los receptores de insulina para regular el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos	a) Insulinas en bolo (prandiales) Análogos de acción rápida Aspart Aspart (acción rápida) Glulisina Lispro U-100 Lispro U-200 b) Insulinas basales NPH de acción intermedia	\$\$\$-\$\$\$ (dependiendo del agente y la dosis)	0.9 a 2.1% o más	a) Incremento de 1 a 2 kg b) Incremento de 2 a 3.5 kg c) Incremento de 2 a 3.5 kg d) Incremento	<p>Educación necesaria en cuanto a:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Monitorización de glucosa sanguínea – Prevenir, detectar y tratar hipoglucemia – Numerosas formulaciones y sistemas de aplicación: <ul style="list-style-type: none"> – Aumenta la complejidad y riesgo de errores 	<p>Potencialmente mayor disminución de HbA1c (teóricamente) a dosis no máxima</p> <p>El aumento de la dosis está limitado por la hipoglucemia</p> <p>Numerosas formulaciones y sistemas de aplicación (permite flexibilidad del régimen)</p>

Tabla 7. Agentes antihiper glucémicos para uso en diabetes tipo 2 (continuación)

Clase y mecanismo de acción	Medicamento	Precio	Disminución de HbA1c	Peso	Precauciones	Otras consideraciones terapéuticas
	Análogos de acción prolongada Degludec-100 Degludec-200 Detemir Glargina U-100 Glargina U-300 c) Insulinas premezcladas Regular-NPH Insulina bifásica aspart Suspensión de protamina lispro/lispro d) Otras Regular concentrada U-500					d) Recomendadas en individuos que utilizan > 200 unidades de insulina basal al día por 4 o más inyecciones Usada 2 o 3 veces al día en lugar de insulina basal
	Insulina/arGLP-1 combinaciones de proporción fija Degludec/liraglutida Glargina/lixisenatida	\$\$-\$\$\$\$		Neutral		Puede mitigar la ganancia de peso que ocurre con el inicio o intensificación de la insulina basal Dosis máxima de insulina de 50 unidades para degludec y liraglutida, y 60 unidades para glargina y lixisenatida
Secretagogos de insulina: activan al receptor de sulfonilureas en las células beta para estimular la secreción endógena de insulina	Sulfonilureas Gliclazida Gliclazida-liberación modificada Glimepirida Gliburida	\$	0.6 a 2.1%	Incremento de 1.2 a 3.2 kg	Mayor riesgo de hipoglucemia con gliburida Aumento del riesgo de hipoglucemia en ayuno o con TFG < 60 ml/min/1.73 m ² Proporcionar educación en relación con el manejo en días de enfermedad	El control glucémico puede ser rápido, pero a la vez no duradero La gliclazida se prefiere a la gliburida debido al menor riesgo de hipoglucemia La glimepirida mostró seguridad CV similar al DPP-4 linagliptina en el estudio CAROLINA

arGLP-1: agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1; CV: cardiovascular; Gi: gastrointestinal; HbA1c: hemoglobina glucosilada; DPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2; NPH: *Neutral Protamine Hagedorn*; TFG: tasa de filtrado glomerular.
Adaptada de Xia et al., 2021¹⁹.

Pregunta 9. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los distintos antidiabéticos en el tratamiento de personas con prediabetes comparado con placebo u otro fármaco?

Recomendación

Los fármacos que han demostrado disminuir la progresión de las personas que viven con prediabetes a diabetes son metformina y acarbose. Sugerimos considerar su uso cuando las modificaciones en el estilo de vida no logran las metas planteadas. (Nivel de evidencia 1++. Grado de recomendación A. Recomendación fuerte.)

En pacientes con obesidad y prediabetes, que sean intolerantes o que no hayan mostrado respuesta a metformina o acarbose, se sugiere considerar la utilización de liraglutida. (Nivel de evidencia 1+. Grado de recomendación A. Recomendación fuerte.)

Revisión de la literatura y análisis

La prediabetes, condición caracterizada por alteración de la glucemia en ayunas y alteración de la curva de tolerancia a la glucosa, se considera una etapa precursora de la DT2. Algunos estudios han reportado que del 5 al 10% de los individuos con prediabetes desarrollan diabetes cada año, y el 70% de estos desarrollarán diabetes durante su vida. Por ello, la prevención del desarrollo de prediabetes a diabetes es una de las metas críticas en el manejo de estos pacientes. Evidencia proveniente de estudios clínicos sustenta el uso de medicamentos antidiabéticos en personas que viven con prediabetes, no solo considerando metformina o acarbose, sino también las nuevas alternativas terapéuticas como los arGLP-1. Sin embargo, la piedra angular del tratamiento de esta población sigue siendo la implementación de estrategias para lograr cambios en el estilo de vida, dieta, ejercicio y la disminución de peso corporal^{103,104}.

La GPC de la ADA 2022¹⁰⁵ recomienda el manejo con metformina en adultos con prediabetes con la finalidad de disminuir el riesgo de progresión a diabetes, sobre todo en aquellos pacientes de 25 a 59

años, con un IMC > 35 kg/m², con glucemia en ayuno > 110 mg/dl y una HbA1c > 5.7%. Por su parte, las GPC de la CDA 2018 hacen énfasis en que la metformina disminuye en alrededor del 30% el riesgo de desarrollar DT2, con beneficios que se mantienen por más de 10 años de acuerdo con el DPP⁴². En el estudio DPP se utilizó una dosis de 850 mg dos veces al día por 2.8 años en promedio. En los análisis de subgrupos se observó que en los pacientes con un rango de glucemia en ayuno de 108 a 124 mg/dl mostraron una reducción del 48% en la progresión a diabetes, sin embargo en la población > 60 años y con IMC < 35 kg/m² no se observó una disminución del riesgo de progresión a diabetes. Las mujeres con antecedentes de diabetes gestacional mostraron una disminución del riesgo de progresión del 50%. Cuando se realizó un análisis ulterior tomando en cuenta una HbA1c > 6.5% mostró una reducción del 44% por la metformina, del 49% con modificaciones en el estilo de vida y del 38 y 29% a 10 años de seguimiento, respectivamente^{106,107}. El algoritmo 2020 de la AACE también recomienda el uso de metformina o acarbose en personas que viven con prediabetes para el manejo de la hiperglucemia. En caso de una mala respuesta a la metformina, recomiendan considerar el uso de TZD o agonistas de GLP-1¹⁰⁸.

Una RS muy reciente publicada por Galaviz et al. en 2022¹⁰⁹ tuvo como objetivo evaluar la efectividad de diversas interacciones para lograr que las personas que viven con prediabetes regresen a cifras normales de glucemia. Los autores incluyeron 54 ECA, 47 contribuyeron al metaanálisis (26,460 participantes) con un seguimiento promedio de 1.6 años. Los resultados del metaanálisis mostraron que el grupo de modificaciones en el estilo de vida lograron la normoglucemia en comparación con el grupo control (diferencia de riesgos [DR]: 0.18; número necesario que tratar [NNT] = 6) con un nivel de evidencia fuerte. Los pacientes que recibieron arGLP-1 también lograron revertir el estado de prediabetes (DR: 0.47; NNT = 2), inhibidores de alfa-glucosidasa (DR: 0.29; NNT = 4) y sensibilizadores de la insulina (DR: 0.23; NNT = 4). La calidad de la evidencia fue moderada en estos casos. Los autores concluyeron que la evidencia más robusta siguen siendo las modificaciones en el estilo de vida para revertir la

condición de prediabetes, sin embargo diversas alternativas farmacológicas mostraron eficacia también¹⁰⁹.

Una RS publicada por Sheng et al. en 2019¹⁰⁴ tuvo como objetivo evaluar el impacto en la prevención del desarrollo de diabetes de las distintas alternativas farmacológicas y de cambios en el estilo de vida. Los autores incluyeron 32 ECA comparando 43,669 participantes y 14 intervenciones. Los resultados del «metaanálisis en red» mostraron que las alternativas que se asociaron con una mayor probabilidad de evitar la progresión de prediabetes a diabetes fueron en orden descendente: arGLP-1 (SUCRA 6.85%), orlistat (SUCRA 12.69%), TZD más metformina (SUCRA 14.31%), TZD (SUCRA 18.97%), cambios en el estilo de vida (SUCRA 41.51%), cambios en el estilo de vida más metformina (SUCRA 48.51%), inhibidores de la alfa-glucosidasa (SUCRA 48.51%), SU (SUCRA 55.17%), metformina (SUCRA 63.67%), vitamina D (SUCRA 79.77%), inhibidores de la angiotensina (SUCRA 81.49%), placebo (SUCRA 88.08%) y estatinas (SUCRA 96.08%). Las modificaciones en el estilo de vida demostraron disminuir en comparación con el grupo control, el IMC (DME: -0.94, IC95%: -1.48 a -0.41), peso corporal (DME: -2.28 kg, IC95%: -3.07 a -1.49), glucemia en ayuno (DME: -0.17 mg/dl, IC95%: -1.48 a -0.41); al igual que otros desenlaces secundarios. Sin embargo, la limitación de esta RS es la poca cantidad de estudios que tuvieron algunas intervenciones. Las conclusiones de los autores hacen hincapié en que diversas alternativas farmacológicas han demostrado contribuir a disminuir la progresión de las personas que viven con prediabetes a diabetes. Los resultados de cambios en el estilo de vida son mucho más pronunciados cuando se logran juntos, dieta, ejercicio y disminución de peso, para reducir el riesgo de desarrollo de diabetes. La evidencia es sólida en el sentido de que la modificación en el estilo de vida y la metformina disminuyen el riesgo relativo de incidencia de diabetes en un 20%¹⁰⁴. Una RS publicada en 2009 evaluó la eficacia de la metformina para disminuir el riesgo de desarrollar DT2. Los autores incluyeron tres estudios y concluyeron que la metformina disminuye el riesgo de progresión a diabetes en promedio en un 35% (RM: 0.65, IC95%: 0.55-0.78), con un NNT de 7 a 14 en un periodo de tres años¹¹⁰. En

otra RS publicada en 2012 por Phung et al.¹¹¹ encontraron en los metaanálisis de 13 ECA que las TZD (RM: 2.33, IC95%: 1.93-2.81) y los inhibidores de la alfa-glucosidasa (RM: 2.02, IC95%: 1.26-3.24) se asociaron a una normalización de las cifras de glucemia (glucemia en ayuno y PTGO)¹¹¹.

Pregunta 10. En el tratamiento de personas que viven con diabetes, ¿cuáles son las metas de glucemia en ayuno, posprandial y de hemoglobina glucosilada?

Recomendación

Se recomienda de manera universal una HbA1c por debajo del 7%.

En pacientes con diagnóstico reciente y sin comorbilidades, se recomienda una meta de HbA1c por debajo del 6.5%.

En el caso de adultos mayores (> 65 años) se recomienda establecer las metas de tratamiento de acuerdo con el estado de funcionalidad del paciente (ver Pregunta 27).

En aquellas situaciones clínicas, como enfermedad renal con TFG < 30 ml/min/m² de superficie corporal (SC), anemias hemolíticas y por deficiencia de hierro, embarazo, uso de eritropoyetina, hemoglobinopatías o que hayan recibido transfusiones de concentrado eritrocitario, se recomienda el monitoreo continuo de glucosa (MCG) por la imprecisión del uso de la HbA1c como método diagnóstico.

Se recomienda un tiempo dentro de rango (TDR) por arriba del 70% y un tiempo por encima del rango (TAR, por sus siglas en inglés) nivel 1 menor al 4%.

Se recomienda de manera universal una glucosa de ayuno o preprandial de 80 a 130 mg/dl y GPP < 180 mg/dl. En el caso de adultos mayores (> 65 años) se recomienda establecer las metas de tratamiento de acuerdo con el estado de funcionalidad del paciente (ver Pregunta 27).

(Nivel de evidencia 1++. Grado de recomendación A. Recomendación fuerte.)

Revisión de la literatura y análisis

Las GPC de la ADA 2022¹¹² recomiendan la medición de HbA1c u otra manera de evaluar la glucemia al menos dos veces al año en pacientes que han logrado metas de tratamiento. En los pacientes que han hecho algún ajuste de su tratamiento o que no logran alcanzar las metas establecidas se recomienda realizarlo al menos cada tres meses o de acuerdo con las necesidades de cada paciente y su evolución clínica. La medición de la HbA1c se ha ido estableciendo, de acuerdo con estas GPC, como el desenlace más importante para demostrar los beneficios de un adecuado control glucémico, tanto en estudios clínicos como en escenarios asistenciales. La medición de la HbA1c refleja el control glucémico de los últimos tres meses y ha mostrado una adecuada correlación con las complicaciones asociadas a la diabetes. Los pacientes con un adecuado control dentro de metas planteadas pueden realizarse una medición de HbA1c dos veces por año. Un aspecto importante que recordar es que la medición de HbA1c no tiene una adecuada precisión para detectar los episodios de hipoglucemia, por lo que en personas que viven con DT2 y un deficiencia severa de insulina, el control glucémico es mejor evaluado mediante la combinación de resultados del MCG o el automonitoreo de glucosa capilar (MGS) y los resultados de HbA1c¹¹².

Los resultados de estudios internacionales han mostrado que hay una buena correlación entre los resultados de HbA1c y los resultados de MGS y MCG ($r: 0.92$)¹¹². Por ello, con frecuencia se reporta junto con los resultados de HbA1c la glucemia promedio estimada. No se han comunicado variaciones importantes en población hispánica.

El MCG ha demostrado en años recientes ser una herramienta valiosa para el manejo de las personas que viven con diabetes. El TDR es una métrica útil para determinar el control de la glucosa y el patrón de las curvas de hiperglucemia e hipoglucemia durante las 24 h. En pacientes dependientes de la insulina esta herramienta todavía es más útil. Se han propuesto y validado otras métricas como el tiempo debajo de metas (> 54 a < 70 y < 54 mg/dl) y el tiempo arriba de metas (180 mg/dl) enfocado a estos últimos casos. Se ha demostrado

en estudios recientes que la medición del TDR por medio del MCG tiene una adecuada correlación con la medición de HbA1c, con una meta de más del 70% del TDR y un resultado de HbA1c aproximado del 7%.

Las metas propuestas por la ADA son para pacientes adultos (excluyendo mujeres embarazadas) con una HbA1c $< 7\%$ sin episodios de hipoglucemia significativos. Cuando se utiliza un sistema de MCG se ha establecido un TDR de más del 70% del tiempo debajo de rango (< 180 a > 70 mg/dl) y menos del 4% del tiempo por debajo del rango (< 70 a > 54 mg/dl) y menos del 1% del tiempo (< 54 mg/dl). También se recomienda el tiempo arriba del rango menor al 25% (> 180 a < 250 mg/dl) y menor del 5% (> 250 mg/dl). Es ideal lograr cifras de HbA1c por debajo del 7%, sin embargo hay que ser cautelosos de no poner en riesgo al paciente por posibles episodios de hipoglucemia tratando de lograr esos objetivos terapéuticos. En aquellos pacientes con un deterioro físico muy importante, las GPC de ADA sugieren considerar una meta menos ambiciosa de HbA1c ($< 8\%$).

Como se comentó previamente, diversos estudios prospectivos a largo plazo han demostrado que un control glucémico intensivo disminuye de manera significativa la incidencia de complicaciones microvasculares en personas que viven con diabetes. Lograr metas por debajo del 7% reduce complicaciones microvasculares cuando se logra en fases tempranas de la enfermedad. Existe una correlación estrecha entre las cifras de HbA1c y las complicaciones microvasculares, lograr una meta de HbA1c del 6% ha demostrado de manera sostenible reducir el riesgo de presentar esas complicaciones¹¹² (Tablas 8 y 9).

El desarrollo de la HbA1c como un biomarcador útil en el diagnóstico de la DT2 y que tiene una adecuada precisión para detectar los cambios asociados al tratamiento de esta empezaron en la década de los 90. La Asociación Americana de Química Clínica (AACC) integró un comité para la estandarización de la medida de HbA1c y en 1996 se inició el NGSP con la finalidad de estandarizar los resultados de las pruebas de HbA1c para que los resultados fueran comparables a los reportados por los estudios DCC

Tabla 8. Glucosa media estimada (GME)*

HbA1c (%)	mg/dl (IC95%) [†]
5	97 (76 a 120)
6	126 (100 a 152)
7	154 (123 a 185)
8	183 (147 a 217)
9	212 (170 a 249)
10	240 (193 a 282)
11	269 (217 a 314)
12	298 (240 a 347)

*Una calculadora para convertir resultados de HbA1c a GME (ya sea en mg/dl o mmol/l) está disponible en profesional.diabetes.org/eAG

[†]Estos valores estimados están basados en datos del grupo de estudio ADAG (*A1c-Derived Average Glucose*) obtenidos de aproximadamente 2,700 mediciones de glucosa en 507 adultos con diabetes tipo 1 o tipo 2. La correlación entre HbA1c y glucosa promedio fue 0.92.

Adaptada de American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022¹¹².

y UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*). La red NGSP consiste en un laboratorio central de referencia primario (CPRL), tres laboratorios de referencia primarios (PRL) y siete laboratorios de referencia secundarios (SRL). Los PRL y SRL se encuentran distribuidos en EE.UU. y en algunos países europeos. La red NGSP por medio de sus laboratorios apoya a los fabricantes con la calibración y estandarización de sus métodos, y la ulterior certificación de estos. El proceso, a grandes rasgos, consiste en el envío de 40 muestras de sangre, fresca o congelada, entre un fabricante y un SRL NGSP. El fabricante recibe un certificado de trazabilidad si el intervalo de confianza al 95% de las diferencias entre su método y el SRL cae dentro de $\pm 0.75\%$ ^{52,54,113}.

Uno de los objetivos del tratamiento en personas que viven con diabetes es el de disminuir el RCV general debido al impacto en la mortalidad de la población general¹¹⁴. Tanto las GPC de la ADA 2022 como las de la CDA 2018¹¹⁵ hacen énfasis también en la importancia de lograr un buen control glucémico y el beneficio que este tiene para alargar la progresión de las complicaciones microvasculares y potencialmente los eventos cardiovasculares. Los estudios han mostrado resultados inconsistentes respecto al impacto positivo de un control glucémico estricto en los desenlaces cardiovasculares a

Tabla 9. Métricas estandarizadas de monitorización continua de glucosa (MCG) para cuidado clínico

1. Número de días que es usado el dispositivo de MCG (recomendado: 14 días)	
2. Porcentaje de tiempo que el dispositivo MCG está activo (recomendado: 70% de los 14 días)	
3. Glucosa promedio	
4. Indicador de manejo de glucosa	
5. Variabilidad glucémica (%CV) marca $\leq 36\%$ *	
6. TAE: % de lecturas y tiempos > 250 mg/dl	Hiperglucemia nivel 2
7. TAE: % de lecturas y tiempos 181 a 250 mg/dl	Hiperglucemia nivel 1
8. TR: % de lecturas y tiempos 70 a 180 mg/dl	En rango
9. TDE: % de lecturas y tiempos 54 a 69 mg/dl	Hipoglucemia nivel 1
10. TDE: % de lecturas y tiempos < 54 mg/dl	Hipoglucemia nivel 2

*Algunos estudios sugieren que marcas menores de %CV ($<33\%$) proveen protección adicional contra la hiperglucemia para aquellos que utilizan insulina o sulfonilureas.

CV: coeficiente de variación; TAE: tiempo arriba de los estimado; TDE: tiempo debajo de los estimado; TR: tiempo en rango.

Adaptada de American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022¹¹².

largo plazo. Los reportes de los estudios ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation*) y VADT (*Veteran Affairs Diabetes Trial*) sugieren que no hubo una disminución estadísticamente significativa en los desenlaces cardiovasculares en un periodo de seguimiento de 3.5 a 5.6 años. Por lo general, estos estudios involucraron pacientes de edad avanzada con un tiempo de evolución prolongado de DT2 (promedio 8 a 11 años) y múltiples factores de RCV¹¹⁴. El estudio ACCORD^{116,117} incluyó 10,251 participantes con factores de riesgo para ECV o antecedentes de ECV con cifras basales de HbA1c $> 7.5\%$. Inmediatamente se lograron disminuciones importantes de las cifras de HbA1c del 6.4% (grupo intensivo) y 7.5% (grupo estándar). Los investigadores decidieron la terminación temprana del brazo de control glucémico intensivo debido a un aumento en la mortalidad (CR: 1.22, IC95%:

1.01-1.46), sin que los investigadores pudieran explicar la razón a esto de manera sólida. El seguimiento a 8.8 años no mostró diferencias en mortalidad entre los grupos de control intensivo en comparación con los grupos estándar. El estudio ADVANCE¹¹⁸ incluyó 11,140 participantes para ser asignados aleatoriamente a recibir un tratamiento estándar o un esquema intensivo para llevar las cifras de HbA1c por debajo de 6.5%. Los participantes también tenían antecedentes de ECV y al menos un factor de riesgo. Los resultados demostraron una disminución en el riesgo de desarrollo de nefropatía, no así de la ocurrencia de MACE ni tampoco una diferencia en la mortalidad de todas las causas¹¹⁸.

La cohorte VADT, por su parte, mostró una disminución del riesgo de eventos cardiovasculares pero sin diferencias en la mortalidad en un seguimiento a 10 años. Los riesgos de un control glucémico intensivo en estos pacientes tienen relación con episodios de hipoglucemia grave que se presentaron con mayor frecuencia en este grupo¹¹⁴. Considerando la información proveniente de los tres estudios, la frecuencia de episodios de hipoglucemia fue de dos a tres veces más alta en el grupo con tratamiento intensivo. Todas las GPC concuerdan en que además del control glucémico, es muy importante mantener dentro de metas las cifras de presión arterial y lípidos. Las metas planteadas por las GPC de la CDA 2018¹¹⁵ señalan una HbA1c < 7.0% para reducir el riesgo de complicaciones microvasculares, aunque se estipulan metas de menos del 6.5% para reducir el riesgo de nefropatía crónica en los pacientes con bajo riesgo de eventos hipoglucémicos. Con la finalidad de mantener la meta de HbA1c < 7.0%, estas guías recomiendan mantener cifras de glucemia en ayuno de > 72 a < 126 mg/dl y una GPP 2 h de > 90 a < 180 mg/dl¹¹⁵. Las GPC NICE 2015 establecen metas de HbA1c < 6.5% en pacientes en tratamiento con un antidiabético y modificaciones al estilo de vida, y en adultos en los que sean más lábiles para presentar hipoglucemia o en tratamiento con fármacos asociados a esta, se recomienda una meta de HbA1c < 7.0%¹. Las GPC de la EAS/EASD 2019⁷ también proponen metas de HbA1c < 7.0% para disminuir el riesgo de desarrollo de complicaciones microvasculares.

Pregunta 11. En el tratamiento de personas que viven con diabetes, ¿cuáles son las metas de lípidos?

Recomendación

Las metas terapéuticas para los pacientes de alto riesgo son un c-LDL < 100 mg/dl, c-no HDL < 130 mg/dl y de manera ideal un c-LDL < 70 mg/dl; para los pacientes con muy alto riesgo se consideran metas c-LDL < 70 mg/dl, c-no HDL < 100 mg/dl y de manera ideal un c-LDL < 55 mg/dl. Estos últimos pacientes se pueden considerar como de riesgo extremadamente alto y en esos casos los objetivos terapéuticos se ubican en c-LDL < 55 mg/dl (Fig. 5).

(Nivel de evidencia 1++. Grado de recomendación A. Recomendación fuerte.)

Revisión de la literatura y análisis

Las GPC de la EAS/EASD 2019⁷, cuya finalidad es la de establecer recomendaciones para un tratamiento más integral de personas que viven con diabetes y padecimientos cardiovasculares, hacen recomendaciones precisas en las metas de tratamiento enfocadas a los lípidos. El tratamiento con estatinas continúa siendo la piedra angular del manejo de las dislipidemias, y en personas que viven con diabetes como comorbilidad esto no es la excepción. Es importante considerar el manejo combinado con ezetimiba o el uso de inhibidores de la enzima proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), para lograr las metas terapéuticas en pacientes de alto y muy alto riesgo. Las metas propuestas por estas GPC se resumen en la tabla 10.

Recientemente, las GPC multiinstitucionales en dislipidemia y aterosclerosis, iniciativa de la Sociedad Mexicana de Cardiología y publicadas por Pavía et al. en 2022¹¹⁴ y que contaron con el aval de múltiples sociedades y colegios médicos, establecieron recomendaciones para el manejo de las dislipidemias. Estas guías estratifican a los pacientes con dislipidemia que hayan tenido como resultado un cálculo de riesgo bajo o moderado con algunas de las herramientas de RCV, como es la herramienta Globorisk®. En este caso, Globorisk® arroja un riesgo

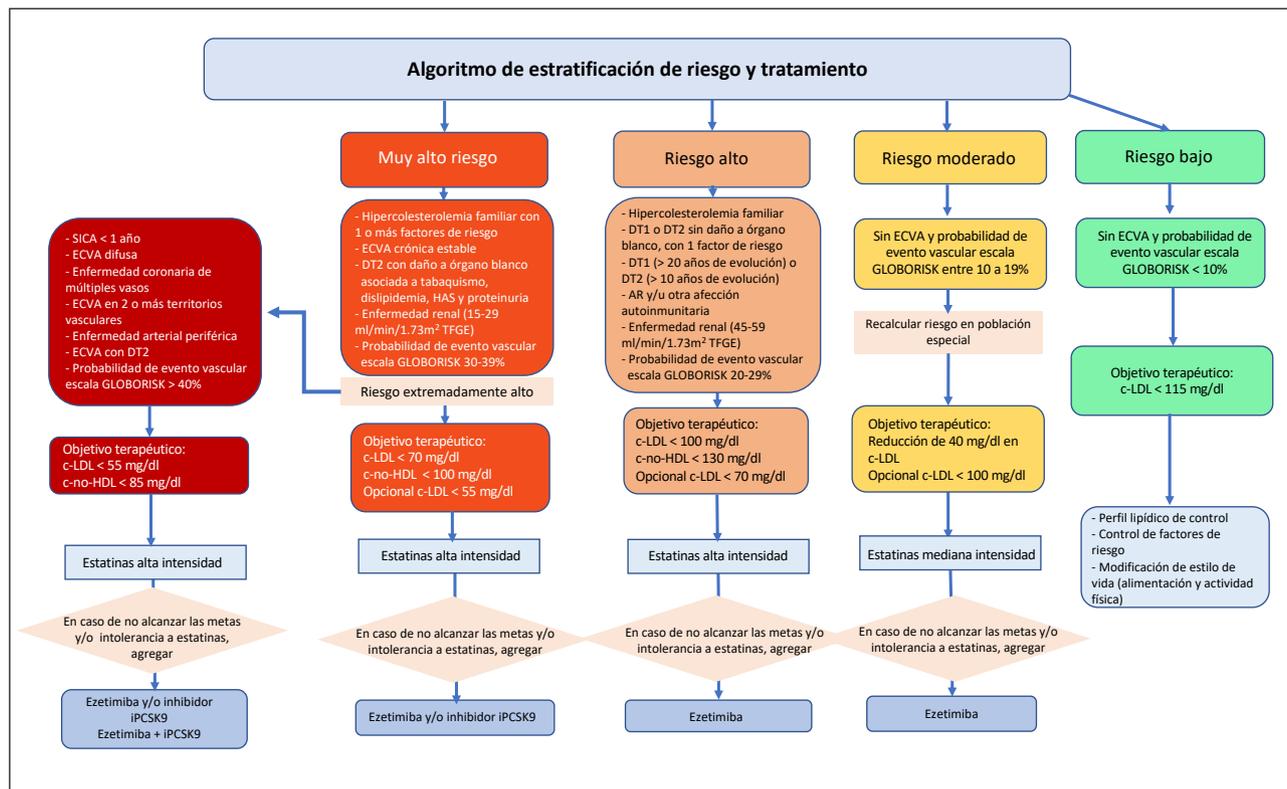


Figura 5. Algoritmo de estratificación de riesgo y tratamiento (adaptada de American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022¹¹²). AR: artritis reumatoide; c-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; c-no HDL: colesterol no vinculado a lipoproteínas de alta densidad; DT1: diabetes tipo 1; DT2: diabetes tipo 2; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; HAS: hipertensión arterial sistémica; IPCSK9: inhibidores de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; SICA: síndrome isquémico coronario agudo; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada.

Tabla 10. Recomendaciones para el manejo de dislipidemia con fármacos para disminuir los lípidos

Recomendaciones	Clase	Nivel
Objetivo		
En pacientes con DT2 con riesgo CV moderado, se recomienda un objetivo de c-LDL < 100 mg/dl	I	A
En pacientes con DT2 con riesgo CV alto, se recomienda un objetivo de c-LDL < 70 mg/dl y una reducción de c-LDL de hasta al menos un 50%	I	A
En pacientes con DT2 con riesgo CV muy alto, se recomienda un objetivo de c-LDL < 55 mg/dl y una reducción de c-LDL de hasta al menos un 50%	I	B
En pacientes con DT2 con riesgo CV muy alto se recomienda un objetivo de c-no HDL < 85 mg/dl y en pacientes con riesgo CV alto el objetivo de c-no HDL es < 100 mg/dl	I	B

c-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; c-no HDL: colesterol no vinculado a lipoproteínas de alta densidad; CV: cardiovascular; DT2: diabetes tipo 2. Adaptada de Cosentino et al., 2020⁷.

del 10 al 19% (riesgo moderado) y < 10% (riesgo bajo) y en donde los pacientes no presentan antecedentes de ECV aterosclerótica (ECVA). Los objetivos terapéuticos en estos casos son < 115 mg/dl en

el c-LDL (riesgo bajo) y < 100 mg/dl de c-LDL (riesgo moderado) o una disminución de 40 mg/dl de c-LDL. Las personas que viven con diabetes tipo 1 o 2 tienen alto o muy alto riesgo para presentar

eventos por ECVA. Se toma en consideración el tiempo de evolución, la evidencia de daño a órgano blanco y otras comorbilidades para hacer la distinción. Las metas terapéuticas para los pacientes de alto riesgo son un c-LDL < 100 mg/dl, c-no HDL < 130 mg/dl y de manera ideal un c-LDL < 70 mg/dl, para los pacientes con muy alto riesgo se consideran metas c-LDL < 70 mg/dl, c-no HDL < 100 mg/dl y de manera ideal un c-LDL < 55 mg/dl. Estos últimos pacientes se pueden considerar como de riesgo extremadamente alto y en esos casos los objetivos terapéuticos se ubican en c-LDL < 55 mg/dl¹¹⁴. Las recomendaciones de tratamiento de las guías de la SMC para la prevención secundaria contemplan el uso de estatinas a la dosis máxima tolerada y en caso de no alcanzar la meta, se deberá agregar ezetimiba. En un tercer paso agregar los anticuerpos monoclonales en población seleccionada. El detalle de la estratificación de riesgo, las metas terapéuticas y las recomendaciones de manejo se encuentran en la figura 5¹¹⁴.

Una RS publicada por Zhang et al. en 2020¹¹⁹ con «metaanálisis en red» tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de las estatinas (siete distintas) en pacientes con dislipidemia, ECV y diabetes. Los criterios de inclusión contenían estudios donde se comparó una estatina con placebo u otra estatina. Los autores incorporaron 50 estudios controlados y para los resultados del «metaanálisis en red» se empleó SUCRA, donde se categorizan el tratamiento óptimo (100%) contra el tratamiento menos óptimo (0%). Los resultados del «metaanálisis en red» mostraron respecto a la eficacia para disminuir el c-LDL las distintas estatinas se categorizaron de la siguiente manera: ROS>ATO>PIT>SIM>PARA>FLU>LOV>PLA (rosuvastatina, atorvastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina), la eficacia comparada para el incremento del c-HDL se categorizó en FLU>LOV>PARA>PIT>ATO>SIM>ROS>PLA, para disminuir el CT LOV>ATO>ROS>SIM>PIT>FLU>PRA>PLA, para disminuir los triglicéridos LOV>PRA>ROS>FLU>ATO>PIT>SIM>PLA, para incrementar ApoA1 ROS>SIM>FLU>ATO>LOV>PLA>PIT>PARA y para disminuir ApoB ROS>SIM>ATO>PIT>PRA>FLU>LOV>PLA. Estos resultados son consistentes con la clasificación de estatinas de alta, moderada y baja potencia¹¹⁹. Una

RS previa con 18,686 personas que viven con diabetes mostró que una reducción de 40 mg/dl de c-LDL se asoció a una reducción del 9% de todas las causas de mortalidad y una reducción del 21% de incidencia de eventos mayores cardiovasculares¹²⁰. RS muestran que si se logra una reducción mayor de las cifras de c-LDL se reduce la incidencia de eventos cardiacos, de revascularización y de enfermedad cerebrovascular. Con cada reducción de 38.67 mg/dl disminuye la tasa anual de estos eventos vasculares importantes en poco más de una quinta parte. No hubo evidencia de ningún umbral dentro del rango de colesterol estudiado, lo que sugiere que la reducción del c-LDL de 77.34 a 116 mg/dl disminuiría el riesgo en un rango del 40 al 50%¹¹⁴. Las estatinas de moderada intensidad también han demostrado disminuir el riesgo de ocurrencia de eventos vasculares mayores y enfermedad coronaria en pacientes con ECVA establecida, incluso en pacientes mayores de 75 años. En pacientes con muy alto RCV, con eventos recientes o múltiples factores de riesgo, la adición de ezetimiba o de inhibidores de la PCSK9 provee un beneficio importante. El estudio FOURIER evaluó evolocumab, un inhibidor de la PCSK9, en pacientes con ECVA establecida. Los criterios de selección incluyeron c-LDL > 70 mg/dl en tratamiento máximo con estatinas y ezetimiba. El evolocumab disminuyó la frecuencia de MACE (RR: 15%). Por su parte, el estudio ODYSSEY Outcomes (*Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab*)¹²¹ evaluó el alirocumab en pacientes en tratamiento máximo de estatinas con ezetimiba con ECVA establecida. Los resultados mostraron una disminución del riesgo de eventos cardiovasculares (RR: 15%)¹¹⁴.

Pregunta 12. En el tratamiento de personas que viven con diabetes, ¿cuáles son las metas de cifras de presión arterial?

Recomendación

Recomendamos establecer metas terapéuticas de PAS de 130 mmHg en personas que viven con diabetes y por debajo de esta cifra si es bien tolerado, aunque no por debajo de 120 mmHg. En pacientes

mayores a 65 años, la meta de PAS se ubica en el rango de 130 a 139 mmHg. La meta de presión arterial diastólica (PAD) en estos pacientes se propone como de < 80 mmHg, pero no por debajo de 70 mmHg.

(Nivel de evidencia 1++. Grado de recomendación A. Recomendación fuerte.)

Revisión de la literatura y análisis

La HAS en comorbilidad con la diabetes crean un deterioro vascular importante, lo que condiciona la progresión a enfermedad microvascular y macrovascular⁷. Las GPC de la EAS/EASD 2019⁷ establecen metas de PAS de 130 mmHg en personas que viven con diabetes y por debajo de esta cifra si es bien tolerada, aunque no por debajo de 120 mmHg. En pacientes mayores a 65 años la meta de PAS se ubica en el rango de 130 a 139 mmHg. La meta de PAD en estos pacientes se propone como de < 80 mmHg, pero no por debajo de 70 mmHg⁷.

Una RS publicada por Ilias et al. en 2020¹²² tuvo como objetivo evaluar el impacto de los distintos medicamentos antidiabéticos en la presión arterial. Los autores incluyeron estudios que evaluaron esos desenlaces. Los autores incorporaron 26 ECA (186,565 participantes) con un promedio de seguimiento a 3.5 años. Los resultados de esta revisión muestran que la metformina no tiene ningún efecto en la presión arterial en 21 ECA en personas que viven con diabetes. Las TZD mostraron en un metaanálisis de ECA que disminuyeron de manera muy discreta la presión arterial (-4/-2 mmHg). Los iDPP-4 mostraron en un metaanálisis de 6 ECA en personas que viven con diabetes (1,500 participantes) una discreta disminución de la presión arterial (-3.0/-0.5 mmHg), confirmada por una revisión posterior de 43,522 pacientes, por lo que se consideran neutros en cuanto a este desenlace¹²². Los arGLP-1 mostraron en un metaanálisis de 14 ECA que solamente la PAS se redujo discretamente (1.6 mmHg) mientras que la PAD no se modificó. En una RS posterior de 6 ECA con 52,821 participantes, la PAS se redujo solamente 1.3 mmHg en un periodo de 3.2 años. Respecto a los iSGLT-2, mostraron en un metaanálisis de 4 ECA con 38,723 participantes que hubo una disminución de

la presión arterial (-3.5/-1 mmHg) en un periodo de 3.7 años, sin embargo se asoció también a una disminución de peso e incremento del hematocrito comparado con las cifras basales. Se considera que esta discreta pero clínicamente significativa reducción de la presión arterial se debe principalmente a un efecto diurético de los iSGLT-2. Respecto al tratamiento antidiabético más intensivo vs. menos intensivo, tampoco se observó una disminución en las cifras de presión arterial¹²².

Pregunta 13. ¿Cuál es la técnica de monitoreo domiciliar/ambulatoria recomendada en personas que viven con diabetes tipo 2 para mejorar el control glucémico?

Recomendación

La medición de glucosa en sangre con tiras reactivas se puede emplear en personas que viven con diabetes controlada al menos tres veces a la semana, en ayuno, preprandial y posprandial para detectar hiperglucemia. Se sugiere su uso en los pacientes bajo tratamiento con insulina.

Los dispositivos de MCG son una alternativa en personas que viven con diabetes bajo tratamiento con insulina, en pacientes con riesgo elevado de presentar episodios de hipoglucemia, en pacientes en los que se ha efectuado un ajuste de la dosis de su tratamiento, en pacientes en donde es importante evaluar la variabilidad glucémica y el tiempo en rango.

(Nivel de evidencia 1-. Grado de recomendación B. Recomendación para realizar investigación y posiblemente recomendación condicionada para uso en estudios clínicos.)

Revisión de la literatura y análisis

El MCG consiste en un dispositivo electrónico que permite la medición de glucosa intersticial en el tejido subcutáneo cada 5 minutos, a diferencia de los glucómetros que miden glucosa capilar, pudiendo obtener 288 mediciones al día. Funciona mediante la utilización de un sensor con glucosa

oxidasa, catalizando la reacción electroquímica entre glucosa y oxígeno, generando una corriente eléctrica que es transmitida hacia el receptor de manera inalámbrica y esta corriente es transformada mediante un algoritmo matemático en mg/dl de glucosa¹²³. Las GPC de AACE 2021¹²⁴ para el uso de tecnología avanzada en el manejo de las personas con diabetes establecen el MCG como una tecnología tan precisa como el automonitoreo de los niveles de glucosa capilar. Además de brindar lecturas continuas y permitir graficar las mediciones en el tiempo, los dispositivos tienen alertas que informan al usuario de episodios de hipoglucemia de cualquier severidad. Los sistemas en tiempo real (rtMCG) transmiten continuamente las mediciones al receptor, mientras que los sistemas de registro intermitente (isMCG) dependen de que el usuario acerque el receptor al sensor para poder hacer la lectura. Eso limita en algunas ocasiones la capacidad de recibir alertas en caso de incremento o disminución peligrosa de las mediciones de glucosa¹²⁴.

Las GPC de la ADA 2022¹²⁵ sobre nuevas tecnologías en el manejo de personas que viven con diabetes, establecen el MGS como un componente primordial del manejo integral de estos pacientes. Los métodos de MGS deben cumplir con estándares estrictos para corroborar su precisión y fiabilidad, los de la Organización Internacional de Estandarización (ISO, por sus siglas en inglés) y los de la Administración para Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA, por sus siglas en inglés). El MGS es especialmente importante en los pacientes bajo esquema con insulina para detectar y prevenir episodios de hipoglucemia e hiperglucemia, por ello los pacientes que reciben regímenes de insulina con inyecciones múltiples durante el día o bomba de infusión, debe recomendarse que midan sus niveles de glucosa capilar o intersticial (MCG) antes de las comidas y colación, posprandial, antes del ejercicio, cuando haya sospecha de episodio de hipoglucemia y después del manejo de esta y antes de realizar alguna actividad crítica, como manejar¹²⁵.

En las personas que viven con diabetes que no están en tratamiento con insulina, el MGS sistemático puede dar un beneficio clínico limitado. Algunos estudios reportados han fallado en demostrar una

mejoría en los desenlaces. Sin embargo, el MGS es útil para dar información del impacto de la dieta y el ejercicio, el tratamiento farmacológico y detectar fluctuaciones drásticas de la glucemia. También es útil cuando se hace un ajuste en el tratamiento. Aunque la mayoría de los dispositivos que cumplen los estándares ISO y/o FDA son muy precisos, algunas circunstancias en los glucómetros capilares pueden modificar la lectura. La hipoxia es uno de esos factores por los que no se recomienda su uso en pacientes en ese estado, así como en pacientes con apoyo ventilatorio y alta presión de oxígeno. Los monitores también son sensibles a la temperatura¹²⁵.

Los sistemas de MCG miden la concentración de glucosa intersticial que correlaciona bien con la glucosa en plasma, aunque con unos minutos de desfase ante cambios drásticos en la glucemia¹²⁵. Los sistemas rtMCG e isMCG han sido designados como MCG integrados cuando funcionan con otro dispositivo electrónico, como los sistemas automáticos de infusión de insulina. Las GPC de la ADA 2022 recomiendan el uso de los sistemas de MCG (rtMCG o isMCG) en adultos con diabetes bajo tratamiento con insulina administrada en múltiples ocasiones o en infusión subcutánea continua, en pacientes que usan insulina basal y en pacientes jóvenes en esos mismos esquemas de tratamiento. El uso periódico de MCG es recomendable en los casos donde el uso continuo no sea apropiado. Los eventos adversos locales son los más frecuentes con el uso de esta tecnología¹²⁵.

Una RS publicada recientemente por Azhar et al.¹²⁶ tuvo como objetivo evaluar el impacto en el uso de los dispositivos de MCG en personas que viven con diabetes tipo 1 y tipo 2 en su tratamiento y en el control glucémico. Los autores incluyeron 17 estudios clínicos con bajo y moderado riesgo de sesgo. Los autores hacen énfasis en que, aunque la medición de HbA1c sigue siendo el estándar de referencia, tiene limitaciones como la incapacidad de medir las variaciones glucémicas en el día, que algunas de ellas tienen relevancia clínica como los episodios de hipoglucemia e hiperglucemia. El MGS con tiras reactivas puede que no sea realizado con la frecuencia que se requiere, sobre todo en pacientes tratados con insulina. La conclusión de los autores es que se requiere todavía más evidencia de alta

calidad para demostrar los beneficios del MCG en personas que viven con diabetes, sin embargo se está trabajando fuertemente en la estandarización de los sistemas de MCG, además de que los sistemas tendrían que aumentar su accesibilidad para todos los pacientes y se tienen que mejorar los sistemas de calibración de estos¹²⁶.

Otra RS publicada recientemente por Ida et al.¹²⁷ incluyó 7 ECA (669 participantes), donde los resultados del metaanálisis mostraron que en comparación con el MGS con tiras reactivas, los sistemas de MCG lograron niveles menores de HbA1c (DME: -0.35 , IC95%: -0.59 a 0.10) y menos tiempo en hipoglucemia (DME: -0.42 , IC95%: -0.70 a 0.13), sin embargo los autores hacen énfasis en que hay pocos estudios clínicos con pocos pacientes y se requiere más información. Los autores calificaron la mayoría de los estudios como con alto riesgo de sesgo. Otra RS publicada por Paing et al. en 2018¹²⁸ incluyó 12 estudios observacionales (731 participantes). La precisión diagnóstica de los distintos dispositivos de MCG se llevó a cabo mediante el cálculo de las diferencias de las medias relativas absolutas, los cuales mostraron un rango del 9.9 al 20.6%¹²⁸. Las conclusiones de los autores es que los dispositivos permiten una medición precisa del perfil de glucemia durante el día, encontrando una discrepancia entre el nivel de control glucémico que no se ve reflejada en los valores de HbA1c, ya que pacientes con menos de 10 años de evolución y cifras de HbA1c $< 7.0\%$ mostraron variaciones diarias importantes¹²⁸.

Pregunta 14. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la metformina en el tratamiento como monoterapia o terapia combinada en personas que viven con diabetes comparado con placebo y otros fármacos?

Recomendación

Recomendamos el uso de metformina como primera línea de tratamiento como monoterapia o terapia combinada en pacientes con bajo o moderado RCV. Se recomienda suspender o evitar el inicio del

tratamiento con metformina en pacientes con enfermedad renal a partir del grado 4 (TFG < 30 ml/min/1.73 m²) (Fig. 6).

La metformina ha demostrado ser eficaz en la reducción de los valores de HbA1c y con un adecuado perfil de seguridad. (Nivel de evidencia 1++. Grado de recomendación A. Recomendación fuerte.) Sin embargo, el beneficio en la disminución del riesgo de desarrollo de complicaciones macrovasculares no ha sido del todo establecido. (Nivel de evidencia 1-. Grado de recomendación B. Recomendación para realizar investigación y posiblemente recomendación condicionada para uso en estudios clínicos.)

Revisión de la literatura y análisis

Las GPC de la ADA 2022¹²⁹ recomiendan implementar una estrategia de tratamiento centrado en las características individuales de cada paciente. Aspectos muy importantes para considerar son las comorbilidades, como la ECVA, dislipidemias, HAS, enfermedad renal y cardíaca, entre otras, así como el riesgo de hipoglucemia, el peso corporal, el costo de los medicamentos y el perfil de seguridad de estos. Se consideran como primera línea de tratamiento las modificaciones en el estilo de vida y el uso de metformina. El inicio del tratamiento debe hacerse tan pronto se diagnostique la enfermedad. Se pueden considerar otras alternativas farmacológicas en pacientes con situaciones clínicas específicas¹²⁹. Estos lineamientos resaltan que la metformina es eficaz, segura, económica y fácilmente disponible. El principal evento adverso es la intolerancia gastrointestinal, que puede mejorarse con una reducción de la posología y un incremento gradual posterior. Se puede usar de manera segura en pacientes con insuficiencia renal con TFG > 30 ml/min/1.73 m² SC, sin embargo hay que vigilar las cifras de vitamina B₁₂ de manera periódica (Fig. 6). Los algoritmos de la AACE 2020 proponen de igual manera un manejo centralizado en el paciente y una toma de decisiones compartida con este (*share decision making*). Los pacientes que al momento del diagnóstico muestran cifras de HbA1c $< 7.5\%$, sin un RCV alto o muy alto pueden iniciar con metformina como monoterapia y primera línea de tratamiento. Sin embargo, cuando hay RCV

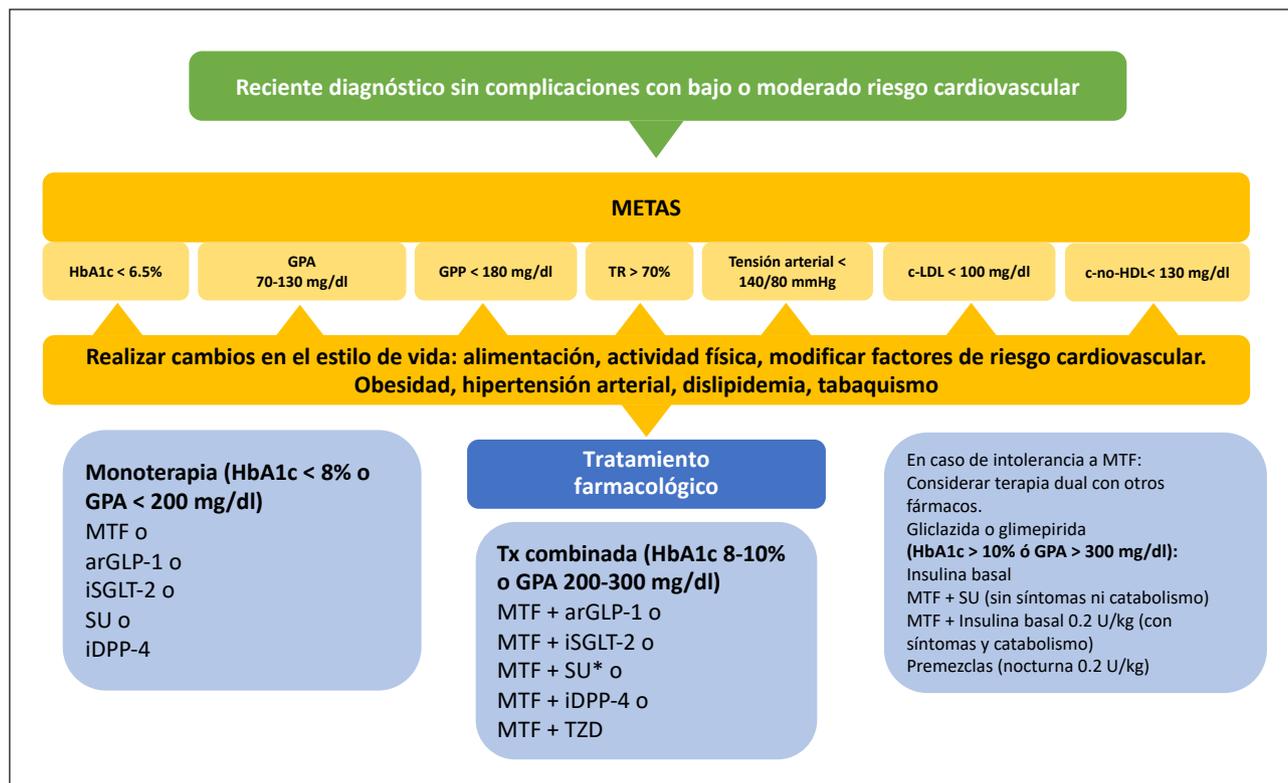


Figura 6. Metas para pacientes sin complicaciones (adaptada de American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022¹¹²; ElSayed et al., 2023²⁰⁸; Garnica-Cuéllar et al., 2020²⁰⁹, y Espeland et al., 2021²¹⁰). arGLP-1: agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1; c-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; c-no HDL: colesterol no vinculado a lipoproteínas de alta densidad; GPA: glucosa plasmática en ayuno; GPP: glucosa plasmática posprandial; HbA1c: hemoglobina glucosilada; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2; MTF: metformina; SU: sulfonilurea; TR: tiempo en rango; Tx: terapia; TZD: tiazolidinedionas.

alto o muy alto, ECV establecida o enfermedad renal, es preciso considerar otras opciones farmacológicas. Cuando el paciente a su diagnóstico presente cifras de HbA1c > 7.5-9.0%, este algoritmo propone iniciar con una terapia dual de metformina más la combinación de algún otro antidiabético (arGLP-1, iSGLT-2, iDPP-4, entre otros), y si en tres meses de terapia dual no se ha conseguido llegar a las metas, se puede considerar el manejo con metformina y dos antidiabéticos. Si el paciente de inicio tiene cifras de HbA1c > 9.0%, no es recomendable iniciar con monoterapia, aunque se puede incluir metformina en combinación con insulina, más la combinación de otros agentes en terapia dual o triple¹⁰⁸.

Las GPC de la CDA 2020 recomiendan⁹², en personas que viven con diabetes de reciente diagnóstico, iniciar con modificaciones en el estilo de vida y puede procederse con metformina. Si solo se implementaron

modificaciones en el estilo de vida y en tres meses no se ha llegado a metas, se sugiere iniciar el tratamiento con un antidiabético. La metformina debe considerarse como la primera línea de tratamiento debido a su adecuado perfil de eficacia y seguridad, bajo riesgo de inducir hipoglucemia y de ganancia ponderal. Si las cifras de HbA1c están un 1.5% por arriba de las metas, se puede considerar iniciar metformina con la combinación de otro agente antidiabético. En los casos de descompensación metabólica, se debe considerar insulina, con o sin metformina, hasta que se alcance el control glucémico. Estas GPC sugieren evaluar el control glucémico, y la condición renal y cardiovascular de manera regular, al menos de forma anual. Es importante revisar con el paciente la adherencia al tratamiento, ajustar dosis de los esquemas de antidiabéticos con el objetivo de mantener las cifras de HbA1c dentro de las metas planteadas.

Si después de tres a seis meses esto no se ha logrado, recomiendan considerar otras clases terapéuticas, adicionadas o reemplazando el/los medicamentos iniciales. De igual manera recomiendan iniciar con insulina en caso de descompensación metabólica⁹².

Una RS reciente publicada por Li et al.¹³⁰ con metodología de «metaanálisis sombrilla» tuvo como objetivo revisar toda la evidencia científica existente que haya evaluado el uso de metformina en personas que viven con diabetes. Se evaluó la fuerza de la asociación de metformina con los distintos desenlaces y los autores incluyeron 147 metaanálisis de ECA vs. placebo, 113 metaanálisis de ECA vs. otros fármacos antidiabéticos y 167 metaanálisis de estudios observacionales. Derivado de estos, un desenlace tuvo un nivel de credibilidad altamente sugestivo, se reportó una disminución en la mortalidad secundaria a ECVA en personas que viven con diabetes (RR: 0.44, IC95%: 0.34-0.58). Respecto a los metaanálisis de ECA, 147 metaanálisis fueron incluidos (13 con personas que viven con diabetes) y los autores reportan un alto nivel de confianza en la asociación respecto a que la metformina reduce el riesgo de desarrollo de DT2 en personas que viven con prediabetes. En los metaanálisis en donde se incluyeron estudios que compararon la metformina con medicamentos activos, la metformina demostró, con buena calidad de la evidencia, una menor ganancia ponderal en comparación con las SU (3.77 kg DM, IC95%: 3.07-4.47) y una menor incidencia de hipoglucemia en comparación con los iDPP-4 (RR: 0.45, IC95%: 0.27-0.74). En general, a pesar de la gran cantidad de estudios y revisiones publicadas, la evidencia sobre metformina proveniente de estudios observacionales no es muy confiable, con heterogeneidad importante y tamaño del efecto pequeño. La evidencia proveniente de ECA en personas que viven con diabetes es limitada y fueron pocos los desenlaces con una asociación fuerte¹³⁰.

Una RS reciente publicada por Gnesin et al. con la colaboración COCHRANE¹³¹ tuvo como objetivo evaluar el beneficio de la metformina como monoterapia comparada con placebo u otros agentes antidiabéticos en personas que viven con diabetes. Los autores incluyeron 18 ECA con 10,680 participantes con un promedio de 10.7 años de duración. Los desenlaces fueron principalmente desenlaces

cardiovasculares, como mortalidad, HRQoL, IAM no fatal, EVC no fatal y enfermedad renal avanzada. Los autores incluyeron 18 ECA, de los cuales siete compararon metformina con SU, no hubo diferencias en la mortalidad entre los grupos y en un estudio no hubo diferencias en la incidencia de eventos adversos serios. La calidad de evidencia fue calificada como muy baja. Otros siete ECA evaluaron metformina en comparación con TZD. La mortalidad no mostró diferencias entre ambos grupos (RR: 0.88, IC95%: 0.55-1.39), los eventos adversos serios tampoco mostraron diferencias (RR: 0.95, IC95%: 0.84-1.09)¹³¹.

Una RS muy reciente publicada por González et al. en 2022¹³² tuvo como objetivo evaluar el impacto de la metformina y de distintos antidiabéticos en desenlaces microvasculares (principalmente renales) en personas que viven con diabetes. Los autores incluyeron 19 ECA con un total de 18,181 participantes (56 años de edad y HbA1c del 7.8% en promedio), donde en seis de los 19 estudios se incluyeron pacientes con ECVA establecida. En general, los autores calificaron la calidad de la evidencia como con moderado riesgo de sesgo. Los resultados que contemplaron desenlaces renales mostraron en el metaanálisis que la metformina aumentó el filtrado glomerular (FGR) (1.08 DM, IC95%: 0.84-1.33 ml/min/1.73 m²), sin embargo, cuando se excluyeron estudios que usaron escalas clinimétricas, se perdió la significancia estadística (-0.59 DM, IC95%: -3.0 a 1.83 ml/min/1.73 m²). Tampoco se observó una diferencia en la creatinina sérica (-1.16 DM, IC95%: -2.43 a 0.10 mmol/l) ni en el riesgo de desarrollo de enfermedad renal avanzada (RM: 0.79, IC95%: 0.28-2.21). Los desenlaces retinianos solo fueron evaluados en dos estudios, donde no se pudo demostrar mejoría del tratamiento con metformina en hemorragia vítrea (0.75 RM, IC95%: 0.07-8.82) y fotocoagulación (0.69 RM, IC95%: 0.34-1.89), ni en desarrollo de ceguera (1.07 reducción del riesgo relativo [RRR], IC95%: 0.38-2.99). Los desenlaces asociados a neuropatía, parestesias o neuralgias fallaron también en demostrar mejoría a favor del tratamiento con metformina en cinco ECA. Los autores, sin embargo, hacen énfasis en la necesidad de más estudios de alta calidad que evalúen de forma sistemática estos desenlaces¹³².

Una RS publicada por Scheen et al.¹³³ tuvo el objetivo de evaluar el impacto que tiene el uso de metformina en la modulación de los beneficios cardiovasculares de algunos fármacos antidiabéticos. Los desenlaces considerados fueron los MACE en personas que viven con diabetes con alto RCV. Se incluyeron estudios que evaluaron a los iDPP-4 (24,821 pacientes) e iSGLT-2 (24,563 pacientes), donde se presentaron 2,550 y 1,829 MACE, de forma correspondiente. Los iDPP-4 no mostraron disminuir el riesgo de MACE, con (RM: 0.96, IC95%: 0.89-1.03) o sin metformina (RM: 1.05, IC95%: 0.95-1.16), sin embargo los iSGLT-2 redujeron de manera significativa los MACE en pacientes con uso concomitante de metformina (RM: 0.91, IC95%: 0.84-0.98) o sin metformina (RM: 0.81, IC95%: 0.71-0.91), mostrando estos últimos un peor perfil de riesgo¹³³.

Una RS publicada por Piera et al.¹³⁴ evaluó el uso de metformina en monoterapia como tratamiento de primera línea en personas que viven con diabetes que no habían sido tratados previamente. Los autores incluyeron 16 ECA (1,140 pacientes) y los resultados de los metaanálisis mostraron que el uso de metformina se asoció a una disminución de las mediciones de HbA1c en un 0.95% a los tres meses (IC95%: 0.50-1.39) y del 1.32% a los seis meses (IC95%: 1.01-1.62); una disminución de la glucemia en ayunas de 34.6 mg/dl a un mes (IC95%: 2.0-67.3), de 32.2 mg/dl a los tres meses (IC95%: 16.6-47.9) y de 38.5 mg/dl a seis meses (IC95%: 21.1-56.2). No hubo diferencias significativas en cuanto a pérdida ponderal. Los resultados de este metaanálisis son comparables con estudios previos¹³⁴.

Una RS publicada por Saénz et al.¹³⁵ tuvo como objetivo evaluar el beneficio de metformina como monoterapia. Los autores incluyeron 29 ECA y los resultados de los metaanálisis mostraron una disminución de HbA1c en un 1.21% (IC95%: -1.48 a -0.94)¹³⁵.

Una RS publicada por Schlender et al.¹³⁶ tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la metformina en pacientes mayores de 65 años con DT2. Los autores incluyeron cuatro ECA y 11 observacionales y los resultados mostraron que no hubo una mayor incidencia de eventos adversos serios con metformina (un ECA y cinco estudios observacionales). Seis estudios observacionales reportaron una

disminución en la mortalidad y la incidencia de hipoglucemia con uso de metformina en comparación con el uso de SU, como medicamento concomitante o como monoterapia. En general, la calidad de la evidencia en esta población es muy baja, la mayoría de los ECA fueron calificados con alto riesgo de sesgo o indeterminado, siendo la mayor parte de la evidencia proveniente de estudios observacionales. Solamente un estudio evaluó la mortalidad en esta población y se encontró una disminución de la mortalidad con metformina en pacientes > 65 y < 80 años, pero no en pacientes > 80 años¹³⁶.

Una RS publicada por Griffin et al. en 2017¹³⁷ tuvo como objetivo evaluar el impacto de metformina en desenlaces cardiovasculares. Los autores incluyeron 13 ECA (2,079 participantes), sin embargo solo cuatro evaluaron el uso de metformina vs. placebo. Los participantes al inicio de los estudios eran menores de 65 años, con mal control glucémico y con sobrepeso/obesidad. Los resultados de los metaanálisis fallaron en demostrar una disminución significativa con uso de metformina en el riesgo de los distintos eventos cardiovasculares: mortalidad por cualquier causa (RR: 0.96, IC95%: 0.84-1.09), muerte por evento cardiovascular (RR: 0.97, IC95%: 0.80-1.16), infarto del miocardio (RR: 0.89, IC95%: 0.75-1.06), EVC (RR: 1.04, IC95%: 0.73-1.48) y enfermedad vascular periférica (RR: 0.81, IC95%: 0.50-1.31). Estos son concordantes con RS publicadas previamente. La conclusión de los autores es que sigue persistiendo incertidumbre debido a la falta de evidencia de alta calidad debido al bajo número de pacientes y diseño de los estudios clínicos que han fallado en responder esta interrogante¹³⁷.

Pregunta 15. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los iSGLT-2 en el tratamiento como monoterapia o terapia combinada en individuos con diabetes tipo 2, comparado con placebo u otros fármacos?

Recomendación

Recomendamos el uso de iSGLT-2 como monoterapia en personas que viven con diabetes, sobre todo en pacientes que presentan ECV establecida y/o

				Categorías TFG (ml/min/1.73m ²)					
				G1	G2	G3A	G3B	G4	G5
				Normal o elevada	Levemente disminuida	Disminución leve a moderada	Disminución de moderada a severa	Severamente disminuida	Insuficiencia renal
				≥ 90	60-89	45-59	30-44	15-29	< 15
Categorías de albuminuria persistente	A1	Incremento de normal a leve	< 30 mg/g < 3 mg/mmol						
	A2	Incremento moderado	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol						
	A3	Incremento severo	> 300 mg/g > 30 mg/mmol						

Figura 7. Pronóstico de la enfermedad renal crónica (ERC) por categorías de TFG y albuminuria: KDIGO 2022*. La ERC se define como anomalías de la estructura o función renal presentes durante más de tres meses, con implicaciones para la salud. La ERC se clasifica en función de la causa, la categoría de TFG (G1-G5) y la CAP (A1-A3) (adaptada de *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group, 2022*²¹⁹). *Verde: bajo riesgo (si no hay otros marcadores de enfermedad renal, no ERC). Amarillo: riesgo moderadamente aumentado. Naranja: alto riesgo. Rojo: riesgo muy alto. CAP: categoría de albuminuria; TFG: tasa de filtración glomerular.

RCV alto o muy alto, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal de leve a moderadamente grave (TFG > 25 ml/min/1.73 m²) y con HbA1c < 8.0% (Figs. 7-9).

Los iSGLT-2 han demostrado disminuir la progresión de nefropatía diabética, el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y disminución del riesgo de evento cardiovascular mayor en pacientes con ECV establecida.

El perfil de seguridad de los iSGLT-2 es adecuado. Pueden ser considerados una opción de tratamiento en la población con alto riesgo de hipoglucemia. (Nivel de evidencia 1++. Grado de recomendación A. Recomendación fuerte.)

Revisión de la literatura y análisis

Los iSGLT-2, también llamados gliflozinas, bloquean las proteínas transportadoras de sodio y glucosa en la nefrona, a diferencia de los iSGLT-1, que tienen una menor importancia en la reabsorción tubular de glucosa. La SGLT-2 es la principal proteína de transporte, promueve la reabsorción de glucosa desde el

filtrado glomerular y es responsable de aproximadamente el 90% de este mecanismo tubular. La SGLT-2 se expresa principalmente en los riñones en las células epiteliales que recubren el primer segmento del túbulo contorneado proximal. El principal efecto metabólico de esto es inhibir la reabsorción de glucosa en el riñón y, por lo tanto, disminuir la concentración de glucosa sérica. Además de estos efectos fisiológicos, los iSGLT-2 aumentan la natriuresis, causan contracción del volumen intravascular y alteran la hemodinamia intrarrenal, lo que contribuye a sus efectos benéficos en la presión arterial, disminución del peso corporal y disminución en la progresión de albuminuria⁷. Las GPC de la ADA 2022¹²⁹ recomiendan implementar una estrategia que contemple el manejo con otros antidiabéticos, además de metformina, de acuerdo con las características de cada paciente, sus comorbilidades, sus cifras de HbA1c iniciales, edad, tolerancia a la metformina y sus preferencias. La presencia de ECVA establecida o de factores clínicos de alto riesgo de ECVA, insuficiencia cardíaca o nefropatía, son criterios clínicos muy importantes. Los iSGLT-2 están indicados, al igual que los arGLP-1, en estas circunstancias debido a su beneficio cardiovascular, independiente del uso de metformina. Cada vez hay más evidencia respecto

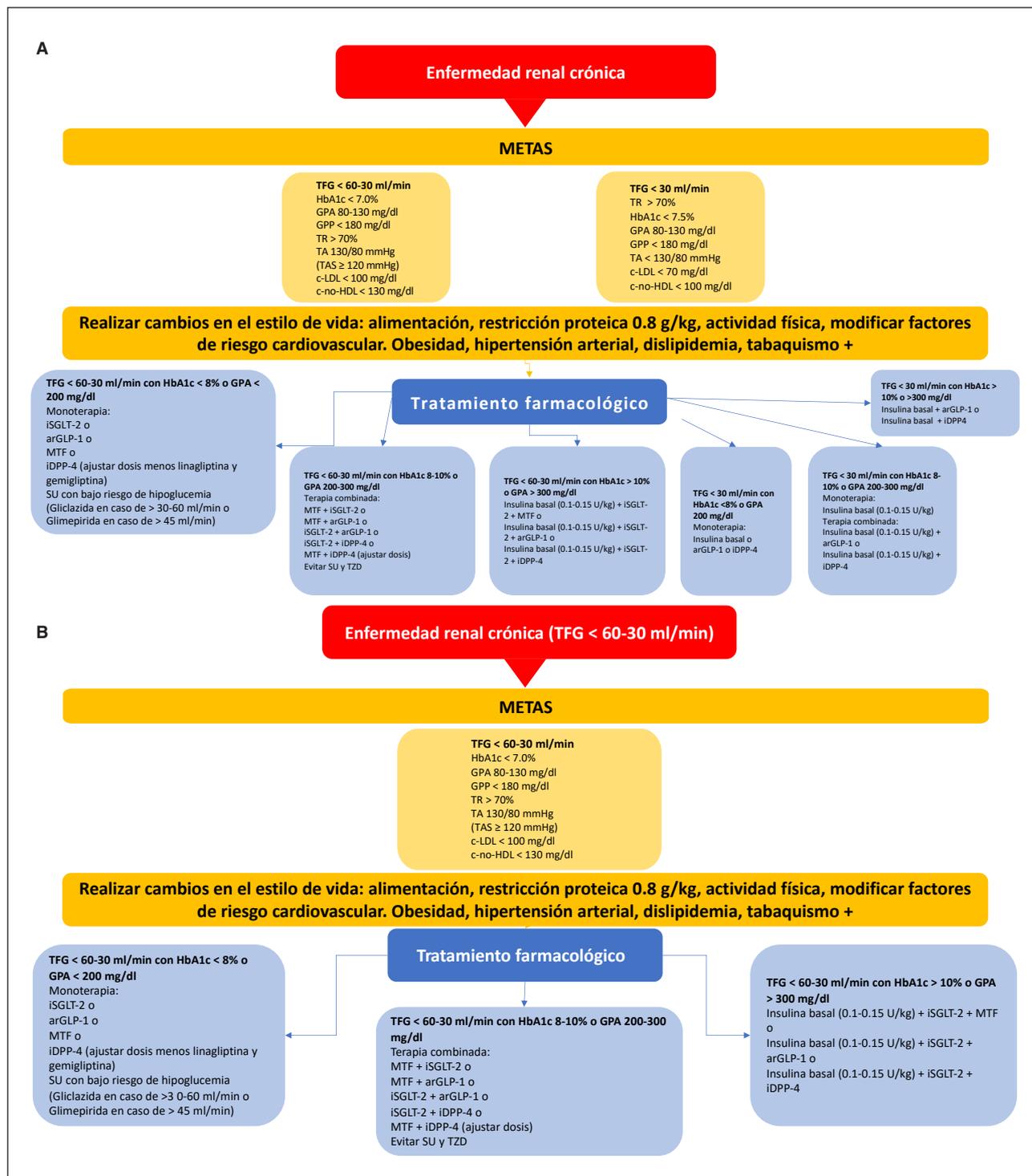


Figura 8. Enfermedad renal crónica. Terapéutica científicamente basada en eficacia, reducción de peso, seguridad y costo. **A:** enfermedad renal crónica (TFG < 60-30 ml/min). **B:** enfermedad renal crónica (TFG < 30 ml/min) (adaptada de ElSayed et al., 2023²⁰⁸; Garnica-Cuellar et al., 2020²⁰⁹; Zelniker et al., 2019²¹¹; Perkovic et al., 2023²¹⁵; Heerspink et al., 2020²¹⁷, y The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, 2023²¹⁸). arGLP-1: agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1; c-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; c-no HDL: colesterol no vinculado a lipoproteínas de alta densidad; GPP: glucosa plasmática posprandial; HbA1c: hemoglobina glucosilada; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2; MTF: metformina; SU: sulfonilurea; TA: tensión arterial; TAS: tensión arterial sistémica; TFG: tasa de filtración glomerular; TR: tiempo en rango; TZD: tiazolidinedionas.

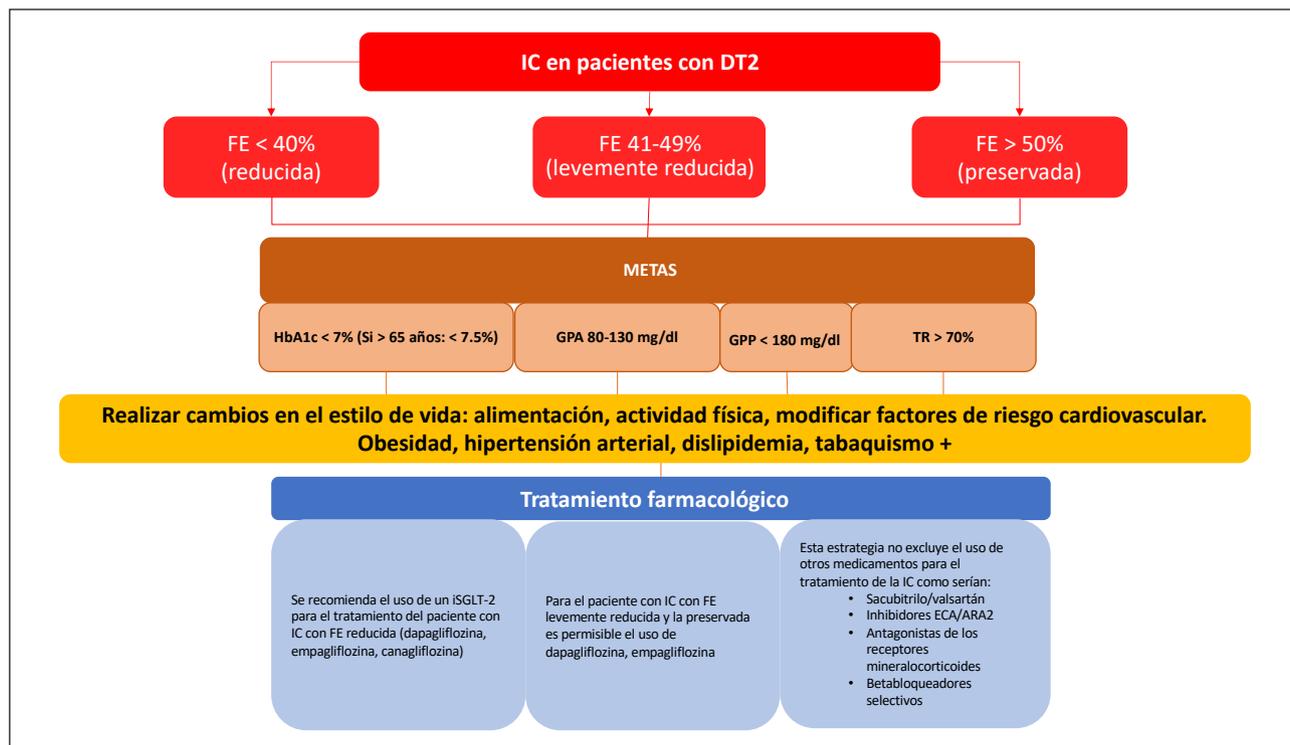


Figura 9. Insuficiencia cardiaca (IC) en personas que viven con diabetes tipo 2 (DT2) (adaptada de ElSayed et al., 2023²⁰⁸; Garnica-Cuéllar et al., 2020²⁰⁹; McMurray et al., 2019²¹⁴, y Fitchett et al., 2019²¹⁵). *Terapéutica científicamente basada en eficacia, reducción de peso, seguridad y costo.* ARA 2: antagonistas de los receptores de la angiotensina 2; ECA: enzima convertidora de angiotensina; FE: fracción de eyección; GPA: glucosa plasmática en ayuno; GPP: glucosa plasmática posprandial; HbA1c: hemoglobina glucosilada; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2; TR: tiempo en rango.

al beneficio en la asociación de un iSGLT-2 y un arGLP-1 para mejorar los desenlaces cardiovasculares y renales¹²⁹. El consenso de la AACE/ACE 2018¹³⁸ hace énfasis en el beneficio de los iSGLT-2 en la disminución de la mortalidad por todas las causas, mejoría en la progresión de insuficiencia cardiaca, infarto del miocardio, EVC y disminución en la progresión de insuficiencia renal. Aunque en ese documento proponen que ese beneficio es limitado en pacientes con insuficiencia renal moderada (< 45 ml/min/1.73 m²), estudios más recientes han demostrado que se pueden emplear con una TFG > 25 ml/min/1.73 m². Se recomienda suspender el manejo con iSGLT-2 en pacientes a los que se va a someter a un evento estresante (cirugía, eventos deportivos) por la posibilidad de desarrollar cetoacidosis diabética (0.16 a 0.76 eventos x 1,000 pacientes año)¹³⁸. El algoritmo de manejo AACE 2020¹³⁹ también recomienda el uso de iSGLT-2 en pacientes con ECVA establecida o con alto riesgo de presentarla y

en pacientes con HbA1c > 7.5 a 9.0% como terapia dual y como terapia triple en pacientes que no disminuyen su HbA1c después de tres meses de terapia dual.

Una RS publicada por Lin et al. en 2021¹⁴⁰ tuvo como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de iSGLT-2, arGLP-1 e iDPP-4 como monoterapia en su impacto en distintos desenlaces cardiovasculares. Los desenlaces evaluados fueron MACE, definidos como muerte cardiovascular, infarto y EVC no fatal; aunque también se analizó muerte por otras causas, hospitalización por insuficiencia cardiaca y distintos desenlaces que evalúan función renal. Los autores llevaron a cabo un «metaanálisis en red» e incluyeron 21 ECA con 170,930 participantes. Los resultados mostraron que tanto los arGLP-1 (RR: 0.89, IC95%: 0.84-0.94) y los iSGLT-2 (RR: 0.88, IC95%: 0.83-0.94) se asociaron con una disminución del riesgo de MACE en comparación con placebo y también en comparación con iDPP-4 (RR: 0.89, IC95%:

0.82-0.98) y (RR: 0.89, IC95%: 0.81-0.97), respectivamente. No hubo diferencias significativas entre los arGLP-1 y los iSGLT-2. Los iSGLT-2 fueron superiores en la disminución de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (RR: 0.76, IC95%: 0.68-0.84) y desenlaces renales (RR: 0.78, IC95%: 0.65-0.93) en comparación con los iDPP-4. Los análisis de subgrupos indican que en pacientes mayores, en pacientes con ECVA establecida, con DT2 de larga progresión y en pacientes con mal control glucémico, los beneficios de los arGLP-1 y los iSGLT-2 fueron más pronunciados¹⁴⁰. Otra RS publicada en 2021 por Augusto et al.¹⁴⁰ incluyó un «metaanálisis sombrilla» que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de los iSGLT-2 como monoterapia en comparación con placebo o algún comparador activo. Los autores incluyeron 46 RS, que comprendieron 175 ECA y 136,096 participantes. Los resultados mostraron un beneficio claro en cuanto a la reducción de riesgo de infarto del miocardio (RM/CR: 0.85/0.91), mortalidad cardiovascular (RM/CR: 0.67/0.87), insuficiencia cardíaca (RM/CR: 0.64/0.69), progresión de la albuminuria y otros desenlaces renales (RR/CR: 0.55/0.63) y disminución de la HbA1c (DM: -0.49% a -0.77%) y de peso ponderal (DM: -1.09 a -2.99 kg). Un beneficio posible se demostró en cuanto a la disminución de MACE (RM/CR: 0.80/0.89). En cuanto a los desenlaces de seguridad, se observó un riesgo incrementado de infecciones genitales (RR/RM: 2.06/5.25) y cetoacidosis normoglucémica (CR/RM: 1.36/2.20). Esta RS confirma evidencia sólida respecto a los efectos metabólicos de los iSGLT-2 como monoterapia, mostrando beneficio también en la disminución del riesgo de presentación de eventos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio, MACE y mortalidad por cualquier causa en personas que viven con diabetes. También demuestran disminución significativa en la progresión de la albuminuria y otros indicadores de enfermedad renal, desenlace de suma importancia en personas que viven con diabetes¹⁴⁰.

Una RS publicada por Kanie et al. con la colaboración Cochrane en 2020¹⁴¹ tuvo como objetivo evaluar el impacto de distintos antidiabéticos, entre ellos los iSGLT-2, en pacientes con RCV incrementado con o sin DT2; se consideraron pacientes con ECVA establecida y con insuficiencia cardíaca. Los

autores valoraron 31 ECA, de los cuales se incluyeron en los metaanálisis 20 ECA (129,465 participantes), que fueron calificados como con bajo riesgo de sesgo. Los resultados de los metaanálisis mostraron que los iSGLT-2 se asociaron a una reducción en el riesgo de muerte en un 18% (RM: 0.82, IC95%: 0.70-0.95), mortalidad de todas las causas en un 16% (RM: 0.84, IC95%: 0.74-0.96) y de hospitalización por insuficiencia cardíaca en un 35% (RM: 0.65, IC95%: 0.59-0.71), pero no disminuyen el riesgo de infarto del miocardio (RM: 0.97, IC95%: 0.84-1.12) ni de EVC (RM: 1.12, IC95%: 0.92-1.36). Respecto a la seguridad, los iSGLT-2 reducen el riesgo de progresión del daño renal en un 31% (RM: 0.59, IC95%: 0.43-0.82), y no se asocian a hipoglucemia (RM: 0.90, IC95%: 0.75-1.07), a fracturas (RM: 1.02, IC95%: 0.88-1.18) ni a pancreatitis (RM: 0.85, IC95%: 0.39-1.86). El metaanálisis en red mostró a los iSGLT-2 como superiores en la disminución del RCV y la mortalidad, en comparación con los arGLP-1 y los iDPP-4¹⁴¹.

Una RS publicada por Scheen et al. tuvo como objetivo comparar la combinación de metformina con iSGLT-2 e iDPP-4 en los efectos cardiovasculares en personas que viven con diabetes. Los autores tomaron en cuenta cuatro ECA que incluyeron 24,563 participantes (19,090 con metformina y 5,473 como monoterapia) y 1,829 eventos (1,300 con metformina y 529 como monoterapia). Los resultados mostraron que los iSGLT-2 redujeron los MACE tanto en pacientes que los recibieron combinados con metformina (RM: 0.91; IC95%: 0.84-0.98) o como monoterapia (RM: 0.81; IC95%: 0.71-0.91)¹³³. La eficacia y seguridad de los iSGLT-2 ha sido confirmada por otras RS de ECA con alta calidad metodológica^{140,142-147}.

Pregunta 16. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los arGLP-1 orales o inyectados como monoterapia o terapia combinada en el manejo de individuos con diabetes tipo 2 comparado con placebo u otros fármacos?

Recomendación

Recomendamos el uso de arGLP-1 como monoterapia en personas que viven con diabetes, sobre todo

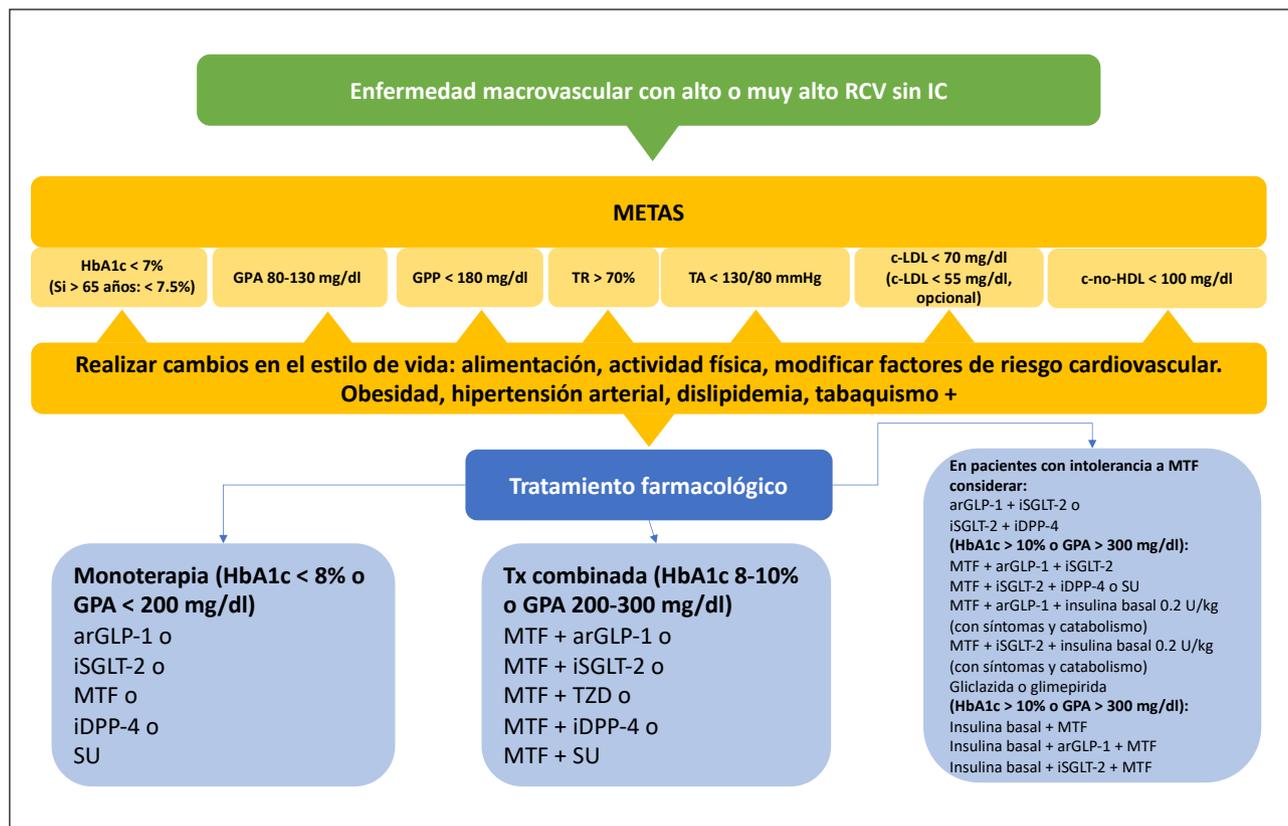


Figura 10. Enfermedad macrovascular con alto o muy alto riesgo cardiovascular (RCV) sin insuficiencia cardiaca (IC) (adaptada de American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022¹¹²; de ElSayed et al., 2023²⁰⁸; Garnica-Cuéllar et al., 2020²⁰⁹; Espeland et al., 2021²¹⁰; Zelniker et al., 2019²¹¹; Hussein et al., 2019²¹², y Vetrone et al., 2019²¹³). arGLP-1: agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1; c-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; c-no HDL: colesterol no vinculado a lipoproteínas de alta densidad; GPA: glucosa plasmática en ayuno; GPP: glucosa plasmática posprandial; HbA1c: hemoglobina glucosilada; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2; MTF: metformina; SU: sulfonilurea; TA: tensión arterial; TR: tiempo en rango; TZD: tiazolidinedionas.

en pacientes que presentan ECV establecida y/o RCV alto o muy alto, y con HbA1c < 8.0% (Fig. 10).

Se recomienda el uso de los arGLP-1 en combinación con otro antidiabético en los casos con HbA1c > 8.0%. No se recomienda la combinación de arGLP-1 con iDPP-4 debido a que tienen el mismo blanco terapéutico y no se ha demostrado la seguridad y eficacia de esta.

Los arGLP-1, como semaglutida subcutánea, liraglutida y dulaglutida, han demostrado la disminución del riesgo de evento cardiovascular mayor en pacientes con ECV establecida y/o alto RCV.

Los arGLP-1 subcutáneos, como liraglutida, semaglutida y dulaglutida, han demostrado disminuir la progresión de nefropatía diabética.

El perfil de seguridad de los arGLP-1 es adecuado, con bajo riesgo de episodios de hipoglucemia. Se han reportado eventos adversos gastrointestinales no graves. No se recomienda su uso en pacientes con historia de cáncer medular de tiroides, síndrome de fragilidad ni durante el embarazo. Se recomienda una valoración oftalmológica previa al uso de arGLP-1.

(Nivel de evidencia 1++. Grado de recomendación A. Recomendación fuerte.)

Revisión de la literatura y análisis

Los arGLP-1, también llamados incretinas, se unen de manera competitiva al receptor de GLP-1 que

se expresa en las células beta del páncreas y en las neuronas del cerebro. En humanos es sintetizado por el gen *GLP1R*, que está presente en el cromosoma 6 y forma parte de la familia de receptores de glucagón de receptores acoplados a proteína G. El receptor de GLP-1 se compone de dos dominios, uno extracelular que se une a la hélice C-terminal de GLP-1 y un dominio transmembrana que se acopla a la región N-terminal de GLP-1. El receptor GLP-1 activado estimula la vía de la adenilciclase, lo que da como resultado una mayor síntesis y liberación de insulina. En el cerebro actúa como regulador del centro del apetito¹⁴¹. Otros efectos descritos de los arGLP-1 es que ejercen simultáneamente un efecto de incretina sobre la secreción de insulina, lo que ilustra un efecto protector sobre la función endotelial. Además, los agentes basados en GLP-1 también podrían reducir las arritmias y mejorar las funciones cardíacas, como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en la insuficiencia cardíaca¹⁴¹.

Las GPC de la ADA 2022¹²⁹ consideran el uso de metformina y los cambios en el estilo de vida como el tratamiento basal inicial en la mayoría de las personas que viven con diabetes. Sin embargo, el empleo desde el inicio de alternativas farmacológicas como los arGLP-1 y los iSGLT-2 pueden ser considerados sobre todo en pacientes con un RCV incrementado, con ECVA establecida, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica, por su beneficio cardiovascular bien establecido y su eficacia para llegar a las metas de HbA1c, y en aquellos pacientes que se pueden beneficiar de una disminución de peso corporal, el uso de arGLP-1¹²⁹. Las GPC de la CDA⁹² 2020 hacen énfasis en la extensa y sólida evidencia que hay sobre la reducción del RCV con los arGLP-1 (a excepción de lixisenatida). La evidencia más sólida se ha demostrado para liraglutida, dulaglutida y semaglutida subcutánea, por lo que recomiendan su uso en pacientes con ECVA establecida, incluso en pacientes mayores de 60 años. Estas GPC recomiendan considerar en pacientes sin ECVA establecida en los cuales no ha sido posible alcanzar las metas de tratamiento el uso de arGLP-1 o iDPP-4 o iSGLT-2 por arriba de insulina, secretagogos de la insulina o TZD; evidencia proveniente de estudios que evaluaron

combinaciones de distintos antidiabéticos con metformina de base. La terapia con arGLP-1 adicionada a metformina tiene beneficio adicional en la pérdida ponderal y bajo riesgo de hipoglucemia, por lo que hay que considerarlos cuando estos desenlaces sean prioritarios⁹².

El algoritmo de la AACE 2020 recomienda considerar el uso de arGLP-1 e iSGLT-2 como monoterapia en pacientes con alto RCV, ECVA establecida o enfermedad renal crónica por su beneficio cardiovascular probado, independiente del control glucémico¹⁰⁸. Si los pacientes de inicio presentan cifras de HbA1c > 7.5 < 9.0% se recomienda comenzar terapia dual de metformina combinada con un arGLP-1, iSGLT-2, iDPP-4, TZD y otras alternativas en orden de preferencia. Si después de tres meses siguen sin alcanzarse las metas establecidas, se puede pensar en una triple terapia, combinando metformina y dos antidiabéticos adicionales, dentro de los que se deben considerar preferentemente arGLP-1, iSGLT-2 y TZD, entre otros¹⁰⁸. Las GPC de la ESC 2019⁷ recomiendan el uso de arGLP-1 o iSGLT-2 como monoterapia en pacientes con ECVA establecida o RCV incrementado, de reciente diagnóstico o que ya se encontraban en manejo con metformina. En caso de no llegar a metas, recomiendan la adición de otro agente antidiabético, de preferencia arGLP-1, iSGLT-2, iDPP-4 y TZD, entre otros. Recomiendan considerar triple terapia en caso de no alcanzar metas de control glucémico.

Kanie et al.¹⁴¹ evaluaron el impacto de distintos antidiabéticos, entre ellos los arGLP-1, en pacientes con RCV incrementado con o sin DT2; se consideraron pacientes con ECVA establecida y con insuficiencia cardíaca. Los autores incluyeron 31 ECA, de los cuales siete evaluaron arGLP-1. Los resultados de los metaanálisis mostraron que los arGLP-1 se asociaron con una reducción del riesgo de mortalidad cardiovascular del 13% (RM: 0.87, IC95%: 0.79-0.95), mortalidad de cualquier causa en un 12% (RM: 0.88, IC95%: 0.82-0.95), y EVC en un 13% (RM: 0.87, IC95%: 0.77-0.98). Sin embargo, los arGLP-1 no reducen el riesgo de infarto del miocardio (RM: 0.89, IC95%: 0.78-1.01) ni de hospitalización por insuficiencia cardíaca (RM: 0.95, IC95%: 0.85-1.06). Los arGLP-1 sí se han asociado a una disminución de la progresión de insuficiencia renal (RM: 0.61, IC95%: 0.44-0.84)¹⁴¹.

Lin et al. en 2021¹⁴⁰ evaluaron la eficacia y seguridad de los iSGLT-2, arGLP-1 e iDPP-4 como monoterapia en su impacto en distintos desenlaces cardiovasculares. Se evaluaron los MACE y también se analizó la muerte por otras causas, hospitalización por insuficiencia cardíaca y distintos desenlaces que evalúan función renal. El «metaanálisis en red» consideró 21 ECA con 170,930 participantes y reportaron que tanto los arGLP-1 (RR: 0.89; IC95%: 0.84-0.94) y los iSGLT-2 (RR: 0.88; IC95%: 0.83-0.94) se asociaron con una disminución del riesgo de MACE en comparación con placebo y también en comparación con iDPP-4 (RR: 0.89; IC95%: 0.82-0.98) y (RR: 0.89; IC95%: 0.81-0.97), respectivamente. No hubo diferencias entre los arGLP-1 y los iSGLT-2. Los análisis de subgrupos indican que en pacientes mayores, en pacientes con ECVA establecida, con DT2 de larga progresión y en pacientes con mal control glucémico, los beneficios de los arGLP-1 y los iSGLT-2 fueron más pronunciados¹⁴⁰.

Una RS publicada por Liu et al.¹⁴⁹ tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de diversos antidiabéticos adicionados a metformina en los cambios de los valores de HbA1c, riesgo de hipoglucemia y peso corporal. Los autores incluyeron 39 ECA con 17,860 participantes y reportaron que los arGLP-1 produjeron una mayor disminución de HbA1c en comparación con las SU (-0.20%, IC95%: -0.34 a 0.04%), glinidas (-0.31%, IC95%: -0.61 a 0.02%), TZD (-0.20%, IC95%: -0.38 a 0.040%), inhibidores de las alfa-glucosidasas (-0.36%, IC95%: -0.64 a 0.07%) y de los iPDD-4 (-0.20%, IC95%: -0.34 a 0.04%) y fue comparable con insulina basal e insulina bifásica. Respecto al riesgo de hipoglucemias, estas se asociaron con el uso de SU (RM: 8.86, IC95%: 4.63-17.83), glinidas (RM: 10.51, IC95%: 3.59-38.32), insulina basal (RM: 4.77, IC95%: 1.35-18.30) y bifásica (RM: 17.78, IC95%: 4.84-69.98). Los arGLP-1 no se asociaron a riesgo de hipoglucemia (RM: 0.92, IC95%: 0.42-2.07). El uso de arGLP-1 se asoció a una pérdida ponderal significativa en comparación con placebo (-1.66 kg, IC95%: -2.26 a -1.09 kg), al igual que con el uso de los inhibidores de alfa-glucosidasa. Cabe mencionar que no se incluyeron iSGLT-2 en el análisis debido a la fecha de publicación de la RS. Una RS publicada por Kanie et al. con la colaboración Cochrane en 2021¹⁴¹ incluyó pacientes con

ECVA establecida y con insuficiencia cardíaca. Los autores incluyeron 31 ECA, de los cuales se incluyeron en los metaanálisis 20 ECA (129,465 participantes); siete ECA evaluaron arGLP-1. Los resultados de los metaanálisis mostraron que los arGLP-1 se asociaron a una reducción en el riesgo de muerte en un 13% (RM: 0.87, IC95%: 0.79-0.95), mortalidad de todas las causas en un 12% (RM: 0.88, IC95%: 0.82-0.95) y de EVC en un 13% (RM: 0.87, IC95%: 0.77-0.98), pero no disminuyen el riesgo de infarto del miocardio (RM: 0.89, IC95%: 0.78-1.01) ni de hospitalización por insuficiencia cardíaca (RM: 0.95, IC95%: 0.85-1.06). Respecto a la seguridad, los arGLP-1 reducen el riesgo de progresión del daño renal en un 39% (RM: 0.61, IC95%: 0.44-0.84) y no se asocia a hipoglucemia (RM: 0.90, IC95%: 0.75-1.07), a fracturas (RM: 1.02, IC95%: 0.88-1.18) ni a pancreatitis (RM: 0.96, IC95%: 0.68-1.35)¹⁴¹.

Una RS publicada por Xia et al. en 2021¹⁵⁰ tuvo como objetivo comparar los distintos arGLP-1 en cuanto a su eficacia para disminuir las cifras de HbA1c y pérdida ponderal en personas que viven con diabetes. Los autores incluyeron 36 estudios clínicos con 11,126 participantes y en donde se evaluaron ocho diferentes arGLP-1, de los cuales todos tuvieron al menos un ECA comparado con placebo con excepción de exenatida (2 mg una vez a la semana). Los autores calificaron la evidencia como con bajo riesgo de sesgo, aunque de los 36 estudios clínicos, siete fueron abiertos. Los resultados del «metaanálisis en red» mostraron una reducción más grande de los valores de HbA1c en comparación con placebo con semaglutida subcutánea (1 mg una vez a la semana) (-1.51%, IC95%: -1.79 a -1.23), seguidos por semaglutida oral (14 mg una vez al día) (-1.18%, IC95%: -1.43 a -0.94), exenatida (2 mg una vez a la semana) (-1.10%, IC95%: -1.49 a -0.72), liraglutida (1.8 mg una vez al día) (-1.05%, IC95%: -1.26 a -0.84), dulaglutida (1.5 mg una vez a la semana) (-1.03%, IC95%: -1.24 a -0.81), albiglutida (30 mg una vez a la semana) (-0.94%, IC95%: -1.19 a -0.68), exenatida (10 µg dos veces al día) (-0.71%, IC95%: -0.99 a -0.42) y por último lixisenatida (20 µg una vez al día) (-0.56%, IC95%: -0.88 a -0.25). Respecto a la pérdida de peso, el arGLP-1 que se asoció con una mayor pérdida ponderal fue la semaglutida

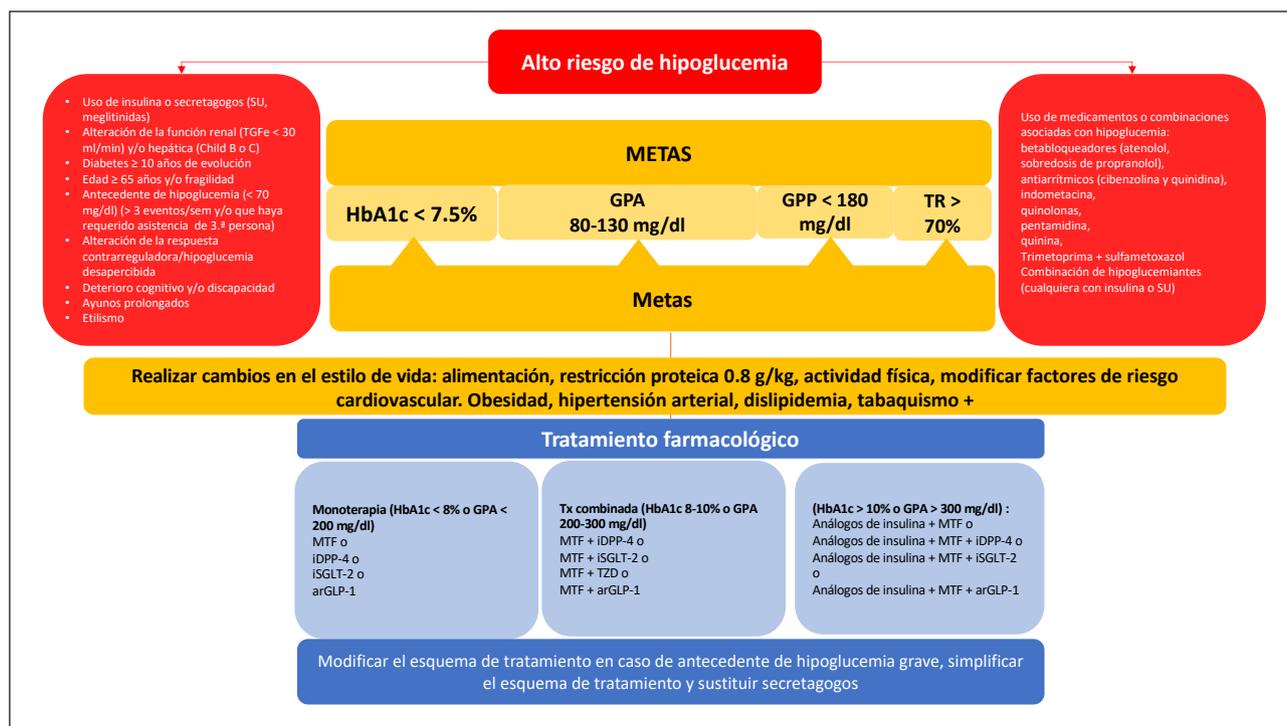


Figura 11. Alto riesgo de hipoglucemia (adaptada de ElSayed et al., 2023²⁰⁸; Garnica-Cuéllar et al., 2020²⁰⁹, y Espeland et al., 2021²¹⁰).

Terapéutica científicamente basada en eficacia, reducción de peso, seguridad y costo. arGLP-1: agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1; GPA: glucosa plasmática en ayuno; GPP: glucosa plasmática posprandial; HbA1c: hemoglobina glucosilada; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2; MTF: metformina; SU: sulfonilurea; TA: tensión arterial; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada; TR: tiempo en rango; Tx: terapia; TZD: tiazolidinedionas.

subcutánea (1 mg una vez a la semana) (−4.01 kg, IC95%: −5.13 a −2.88 kg), seguidos por semaglutida oral (14 mg una vez al día) (−2.62 kg, IC95%: −3.56 a −1.59 kg), liraglutida (1.8 mg una vez al día) (−1.59 kg, IC95%: −2.58 a −0.60 kg), exenatida (2 mg una vez a la semana) (−1.32 kg, IC95%: −2.62 a −0.02 kg), exenatida (10 µg dos veces al día) (−1.27 kg, IC95%: −2.42 a −0.13 kg), dulaglutida (1.5 mg una vez a la semana) (−0.84 kg, IC95%: −1.85 a −0.18 kg) y por último lixisenatida (20 µg una vez al día) (−0.50 kg, IC95%: −1.57 a −0.56 kg)¹⁵⁰. Respecto a la seguridad, semaglutida oral (14 mg una vez al día), semaglutida subcutánea (1 mg una vez a la semana), liraglutida (1.8 mg una vez al día) y exenatida (2 mg una vez a la semana).

La eficacia y seguridad de los arGLP-1, así como los beneficios cardiovasculares, han sido ampliamente demostrados en estudios clínicos y RS de la literatura que los han evaluado críticamente y sintetizado la evidencia científica^{97,98,144,147,151-153}.

Pregunta 17. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los iDPP-4 en el tratamiento como monoterapia o terapia combinada de individuos con diabetes tipo 2 comparado con placebo u otros fármacos?

Recomendación

Recomendamos el uso de iDPP-4 como terapia adicional a metformina en personas que viven con diabetes que presentan RCV moderado/bajo y con HbA1c < 8.0%.

Los iDPP-4 como terapia de adición a metformina en el adulto mayor han demostrado un buen perfil de seguridad y en los pacientes que no toleran la terapia con metformina de manera adecuada en este grupo.

Se recomienda el uso de iDPP-4 en pacientes con riesgo de hipoglucemia, enfermedad renal crónica y en pacientes con síndrome de fragilidad por su excelente perfil de seguridad (Fig. 11).

No se recomienda el uso de saxagliptina como terapia de adición en pacientes con insuficiencia cardíaca.

No se recomienda la combinación de arGLP-1 con iDPP-4 debido a que tienen el mismo blanco terapéutico y no se ha demostrado la seguridad y eficacia de su asociación.

El perfil de seguridad de los iDPP-4 es adecuado, con bajo riesgo de episodios de hipoglucemia. En pacientes con enfermedad renal crónica se recomienda realizar reducción del 50% de la dosis (saxagliptina, sitagliptina, alogliptina, vildagliptina) cuando la TFG < 50 ml/min/1.73 m². La linagliptina y la gemigliptina no requieren ajuste de su dosis en enfermedad renal crónica.

(Nivel de evidencia 1++. Grado de recomendación A. Recomendación fuerte.)

Revisión de la literatura y análisis

Los iDPP-4 pertenecen al grupo de los derivados incretínicos, lo que disminuye la posibilidad de efectos secundarios clásicos como los asociados a las SU. Tienen bajo riesgo en la producción de hipoglucemia y de ganancia ponderal, por lo que tienen un buen perfil de seguridad, incluso combinados con otros antidiabéticos. Inhiben la enzima que degrada el GLP-1, haciendo que este se acumule y se mantenga más tiempo en el organismo. Con ello estimulan la secreción de insulina tras la ingesta (el llamado efecto incretínico), haciendo que al mismo tiempo se reduzca la hormona +contrarreguladora, el glucagón, disminuyendo la producción de glucosa por el hígado¹⁵⁵.

Las GPC de la ADA 2022 y las de la CDA⁹² 2020 recomiendan considerar el uso de los iDPP-4 en pacientes que no han logrado las metas de glucemia con el manejo inicial de metformina y cambios en el estilo de vida y que no presentan un RCV incrementado. El perfil de eficacia y seguridad de los iDPP-4 son buenos como terapia adicionada a la metformina, con bajo riesgo de ocasionar hipoglucemia y un efecto neutral en el aumento de peso. Hay evidencia que sugiere que iniciar con una terapia dual puede lograr mejores resultados a largo

plazo que si se toma la estrategia de un escalonamiento secuencial. Este inicio combinado puede ser más apropiado en pacientes con una HbA1c de más del 1.5 a 2.0% por arriba de metas^{92,129}.

Una RS publicada por Taylor et al. en 2020 tuvo como objetivo evaluar el impacto de los iDPP-4 en personas que viven con diabetes en la disminución del RCV, microvascular y macrovascular. Los autores incluyeron 18 ECA y 6 RS que mostraron que los iDPP-4 no se asocian a una disminución del riesgo de MACE. Un metaanálisis mostró que los iDPP-4 se puede asociar a un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca (RM: 1.19, IC95%: 1.03-1.37), aunque un análisis estratificado mostró que la saxagliptina es la que aumenta (21%) el riesgo de insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con RCV incrementado. Otras RS han mostrado que los iDPP-4 no se asociaron a una disminución del riesgo de mortalidad cardiovascular, infarto del miocardio, EVC y mortalidad por cualquier causa en comparación con placebo. Otras RS mostraron que los iDPP-4 pueden tener un efecto benéfico en la progresión de la albuminuria, sin embargo los estudios evaluaron desenlaces indirectos, por lo que la evidencia es débil respecto a los desenlaces renales¹⁵⁶. La conclusión de los autores es que los iDPP-4 no han podido demostrar un efecto cardioprotector ni protector renal, y pudiera haber un efecto de disminución principalmente de la progresión de retinopatía y neuropatía. En personas que viven con diabetes sin ECVA pueden ser una opción para lograr un mejor control glucémico¹⁵⁶.

Una RS publicada por Scheen et al. en 2020 analizó la eficacia de los iDPP-4 en combinación con metformina o como monoterapia en desenlaces cardiovasculares. Los resultados de los metaanálisis es que los iDPP-4 fallaron en demostrar una disminución de MACE tanto en combinación con metformina (RM: 0.96, IC95%: 0.89-1.03) como en monoterapia (RM: 1.05, IC95%: 0.95-1.16), lo que sustenta el hecho de que la metformina no modifica la falta de eficacia en desenlaces cardiovasculares de los iDPP-4¹³³. Una RS publicada por Alfayez et al.¹⁵⁸ en 2019 llegó a las mismas conclusiones que las RS previas. Lin et al.¹⁴⁰ tuvieron como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de los iSGLT-2, arGLP-1 e iDPP-4 en desenlaces cardiovasculares y renales. Los autores realizaron un «metaanálisis en red» donde

demonstraron de 21 ECA que los iSGLT-2 y los arGLP-1 se asociaron a menor riesgo de MACE en comparación con los iDPP-4 (RR: 0.89, IC95%: 0.81-0.97 y RR: 0.89, IC95%: 0.82-0.98, respectivamente).

Una RS publicada por Mishriky et al.¹⁵⁸ tuvo como objetivo evaluar la eficacia de los iDPP-4 y los iSGLT-2 adicionados a metformina en el control glucémico. Los autores incluyeron siete ECA y los metaanálisis mostraron que los iSGLT-2 se asociaron a una mayor disminución de la HbA1c en comparación con los iDPP-4 (DM: -0.11%, IC95%: -0.20 a -0.03) evaluado > 52 semanas, pero no hubo diferencia < 26 semanas (DM: -0.05%, IC95%: -0.16 a -0.05). Hubo una disminución de la HbA1c del 0.8% con los iSGLT-2 en comparación con un 0.74% con los iDPP-4 (< 26 semanas) y del 0.66% en comparación con un 0.54% (> 52 semanas)¹⁵⁸. También los iSGLT-2 se asociaron a mayor pérdida de peso a < 26 semanas (DM: -2.31 kg, IC95%: -2.66 a 1.96) y en 52 semanas (DM: -2.45 kg, IC95%: -2.83 a 2.07) en comparación con los iDPP-4¹⁵⁸.

No hubo diferencia en la proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos entre ambos grupos, sin embargo la incidencia de infecciones genitales fue mayor en pacientes con iSGLT-2 (RR: 4.02, IC95%: 2.10-7.70) en comparación con los pacientes que recibieron iDPP-4¹⁵⁸.

Una RS publicada por Waldrop et al. en 2016¹⁵⁹ tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de las terapias con base en incretinas (iDPP-4 y arGLP-1) en el control glucémico. Los autores incluyeron 29 ECA, que evaluaron arGLP-1 y 36 ECA que evaluaron iDPP-4 comparado con otros antidiabéticos. Solamente 20 estudios fueron incluidos en el metaanálisis debido a que el resto no reportó la estadística suficiente para ser incluidos. La mayoría de los estudios fueron reportados como con bajo riesgo de sesgo por los autores. Los resultados del metaanálisis mostraron un efecto de disminución de la HbA1c de -0.28% (IC95%: -0.32 a -0.25%), y más pronunciado en comparación con placebo (-0.57%, IC95%: -0.63 a -0.52), mientras que fue de -0.05% (IC95%: -0.10 a 0.00) comparado con agentes activos. Cuando se comparó con metformina, los iDPP-4 se asociaron a una menor disminución de la HbA1c y menor proporción de pacientes lograron

metas (< 7.0%). Cuando se compararon con TZD, los iDPP-4 tuvieron menor eficacia, aunque mostraron ser neutrales en la ganancia ponderal, a diferencia de la TZD, que la incrementó. De igual manera, los iDPP-4 fueron inferiores a los iSGLT-2 como monoterapia o en combinación con metformina. Respecto a la seguridad, el tratamiento con arGLP-1 e iDPP-4 mostró un riesgo de hipoglucemia comparable a placebo o en combinación con metformina, y solamente se incrementa asociado a SU o en pacientes de edad avanzada. En general, los iDPP-4 tienen un buen perfil de seguridad. El riesgo de pancreatitis no ha sido demostrado en un extenso programa de investigación evaluado por las autoridades sanitarias a nivel mundial¹⁵⁹.

Pregunta 18. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de las TZD en el tratamiento como monoterapia o terapia combinada en individuos con diabetes tipo 2 comparado con placebo u otros fármacos?

Recomendación

Recomendamos el uso de TZD como terapia de adición a metformina en aquellas personas que viven con diabetes y esteatosis hepática no alcohólica (hígado graso) con un IMC < 30 kg/m² SC. Se pueden emplear como terapia de adición en aquellos pacientes en tratamiento con metformina y arGLP-1 o iSGLT-2 o iDPP-4 que no alcancen metas de control glucémico. Las TZD han demostrado disminuir el riesgo de eventos cerebrovasculares en pacientes con ECVA establecida, por lo que en esta población son de particular beneficio.

Se contraindica su uso en pacientes con osteoporosis y/o insuficiencia cardíaca. Tampoco se recomienda su uso combinado con insulinas.

(Nivel de evidencia 1++. Grado de recomendación A. Recomendación fuerte.)

Revisión de la literatura y análisis

Las TZD son una clase de compuestos químicos heterocíclicos de cinco carbonos (C3NS) que actúan

activando los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR, por sus siglas en inglés), que son a su vez una familia de factores de transcripción nucleares que pertenecen a la superfamilia de receptores esteroideos. Estos controlan la expresión de genes de la síntesis y oxidación de ácidos grasos. Los ligandos endógenos de ellos son ácidos grasos libres y eicosanoides. Entre los efectos principales están el incremento en el almacenamiento de ácidos grasos en los adipocitos, disminuyendo la cantidad de ellos presentes en la circulación, lo que origina una mayor dependencia de las células en la oxidación de carbohidratos, principalmente glucosa, lo que contribuye a una reducción en la resistencia a la insulina¹⁶⁰.

Las GPC de la ADA 2022 y las de la CDA 2020 recomiendan considerar el uso de TZD en individuos con un control subóptimo de la glucemia, especialmente aquellos que requieren el uso de insulina a dosis altas, lo que permite reducir la dosis de esta, sin embargo es importante considerar los posibles eventos adversos y la contraindicación de ser usadas en pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca. También hay que considerar que el uso de TZD se asocia a incremento de peso, al igual que la insulina y las SU, no así el riesgo de hipoglucemia, que es menor que estas últimas. Los algoritmos de la AACE 2020¹⁰⁸ sugieren el uso como monoterapia de TZD en pacientes con < 7.5% de HbA1c y en pacientes con > 7.5 a 9.0% de HbA1c como parte de la terapia dual en combinación con metformina. Los TZD son también eficaces en la disminución del contenido de grasa en el hígado en un 30 a 50% y sensibilizar el hígado a la insulina. Esto reduce la cantidad de insulina endógena y exógena necesaria para inhibir la producción de glucosa hepática. En el caso de que en tres meses de tratamiento no se alcancen las metas, puede ser incorporada como triple terapia en combinación con metformina y otro antidiabético. Cabe mencionar que este algoritmo pone como tratamiento de primera línea el uso de iSGLT-2 y arGLP-1 por su beneficio cardiovascular probado¹⁰⁸.

Una RS publicada por Dennis et al. en 2018¹⁶⁰ tuvo como objetivo evaluar el beneficio y seguridad del uso de las TZD estudiando 22,739 pacientes. Los resultados mostraron que pacientes no obesos

respondieron mejor al tratamiento con TZD y SU en comparación con los pacientes con obesidad ($p < 0.001$). Una RS publicada por Zintzaras et al.¹⁶¹ tuvo como objetivo evaluar diversas opciones farmacológicas para el tratamiento de la DT2 mediante la realización de un «metaanálisis en red». Los autores incluyeron 277 artículos (197 para el «metaanálisis en red» y 195 para tolerabilidad) con 110,089 participantes. Los resultados mostraron diversas combinaciones de terapia dual que se asociaron con una mayor disminución de la HbA1c en comparación con metformina, en el caso de TZD y metformina, también mostraron mayor eficacia para disminuir HbA1c en comparación con metformina (RM: 2.3, IC95%: 1.82-2.91). Respecto al riesgo de hipoglucemia, las TZD en combinación con metformina tuvieron un riesgo comparable a metformina como monoterapia (RM: 1.59, IC95%: 0.89-2.85). Los autores incluyeron además un número grande de comparaciones indirectas de múltiples combinaciones de fármacos antidiabéticos¹⁶¹.

Otra RS publicada por Liu et al.¹⁴⁹ con «metaanálisis en red» evaluó múltiples opciones terapéuticas como segunda línea de tratamiento adicionadas a metformina. Los autores tomaron en cuenta 39 ECA que incluyeron a 17,860 participantes. La terapia que logró una mayor disminución de la HbA1c en combinación con metformina fueron los arGLP-1. En comparación con TZD en combinación con metformina, los arGLP-1 disminuyeron la HbA1c en -0.20% (IC95%: $-0.38-0.00\%$). Las TZD se asociaron a un incremento del peso corporal. En comparación con metformina sola, la combinación de TZD más metformina disminuyó la HbA1c en -0.82 (IC95%: -0.98 a -0.66), y no mostró diferencia respecto a placebo en el riesgo de ocasionar episodios de hipoglucemia (RM: 0.45; IC95%: 0.15-1.34). Los autores hacen énfasis en que en comparación con los arGLP-1, el tratamiento con metformina en combinación con SU y TZD se asocia a un incremento de 4 kg de peso corporal en promedio, esto como resultado de las comparaciones indirectas del «metaanálisis en red». Las TZD se han asociado a pérdida de densidad mineral ósea (DMO), lo que hay que considerar debido a que los pacientes pueden tener riesgo por su propio padecimiento a presentar baja DMO¹⁴⁹.

3.19 Pregunta 19. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los inhibidores de la alfa-glucosidasa como monoterapia o terapia combinada en el tratamiento de individuos con diabetes tipo 2 comparado con placebo u otros fármacos?

Recomendación

No recomendamos su uso como monoterapia ni como terapia de adición, debido a su baja eficacia y efectos adversos.

(Nivel de evidencia 1+. Grado de recomendación A. Recomendación fuerte.)

Revisión de la literatura y análisis

Los inhibidores de la alfa-glucosidasa, como la acarbosa, son medicamentos que bloquean la acción de estas enzimas que catabolizan los polisacáridos convirtiéndolos en monosacáridos en las células del borde en cepillo intestinales, lo que impide su absorción. La acarbosa, al ser un oligosacárido, no se absorbe, a diferencia del miglitol, que se absorbe adecuadamente a la circulación sistémica¹⁶².

Las GPC de la ADA 2022 y de la CDA 2020 sugieren considerar a la acarbosa como una opción agregada a la metformina, para mejorar el control glucémico y con bajo riesgo de episodios de hipoglucemia. Una RS publicada por van de Laar con la colaboración Cochrane¹⁶² tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de los inhibidores de alfa-glucosidasa en el tratamiento de DT2. Los autores incluyeron 41 ECA (8,130 participantes) con duración de 24 semanas en la mayoría de ellos. La calidad de los estudios en general fue calificada como con moderado y alto riesgo de sesgo. Los resultados del metaanálisis mostraron que la acarbosa tuvo una eficacia adecuada en comparación con placebo y se asocia a una disminución de la HbA1c de -0.8% (IC95%: -0.9 a 0.7), glucemia en ayuno de 19.8 mg/dl (IC95%: -25.2 a 16.2 mg/dl), curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) de 41.4 (IC95%: 48.6 ; 34.2), sin que este efecto terapéutico sea dependiente de la dosis. No hubo cambios

significativos en el peso o cifras de lípidos. Los eventos adversos fueron principalmente gastrointestinales. Por su parte, la voglibosa se asoció a una disminución de la HbA1c de -0.5% (IC95%: -0.6 a 0.3), sin embargo la evidencia fue muy limitada para voglibosa y miglitol¹⁶². El impacto en la mortalidad y disminución de RCV se desconoce.

La RS publicada por Zintzaras et al.¹⁶¹ «metaanálisis en red», que evaluó múltiples terapias antidiabéticas adicionadas a metformina reportó en su metaanálisis que la adición de inhibidores de la alfa-glucosidasa se asoció con una mayor probabilidad de lograr metas de HbA1c (RM: 2.93 ; IC95%: 1.28 - 6.70), sin embargo se asoció también a un mayor riesgo de episodios de hipoglucemia (RM: 3.24 ; IC95%: 1.69 - 6.24). Otra RS con «metaanálisis en red» publicada previamente reportó que la adición de inhibidores de la alfa-glucosidasa se asoció a una disminución de HbA1c (-0.66 ; IC95%: -0.90 a -0.42), sin embargo fueron superados en eficacia por los arGLP-1, insulinas, TZD, SU, glinidas e iDPP-4¹⁴⁹.

Pregunta 20. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de las meglitinidas en el tratamiento adicionadas a metformina en individuos con diabetes tipo 2 comparada con placebo u otros fármacos?

Recomendación

No recomendamos su uso como monoterapia ni como terapia de adición.

(Nivel de evidencia 1+. Grado de recomendación A. Recomendación fuerte.)

Revisión de la literatura y análisis

Las meglitinidas son fármacos que tienen su mecanismo de acción al unirse al canal de K^+ dependiente de ATP (KATP) en la membrana celular de las células beta pancreáticas. Esto aumenta la concentración de potasio intracelular, lo que hace que el potencial eléctrico sobre la membrana se vuelva más

positivo. Esta despolarización abre canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, lo que produce un aumento del calcio intracelular que conduce a una mayor fusión de gránulos de insulina en la membrana celular y, por lo tanto, a una mayor secreción de (pro) insulina. Las meglitinidas no tienen recomendaciones específicas de uso en las últimas actualizaciones de las GPC en DT2 desarrolladas por ADA, AACE, CDA y EASD.

Una RS publicada por Black et al. con la Colaboración Cochrane¹⁶³ tuvo como objetivo evaluar la eficacia de los análogos de meglitinidas, repaglinida y nateglinida, en personas que viven con diabetes. Los autores incluyeron 15 ECA con 3,781 participantes, aunque ninguno de los estudios evaluó desenlaces cardiovasculares. Los resultados mostraron una reducción de la HbA1c (0.1 a 2.1% para repaglinida y de 0.2 a 0.6% para nateglinida). Solo dos estudios evaluaron ambos medicamentos de manera directa, reportando una mayor disminución de la de HbA1c para repaglinida. Cuando se compararon con metformina, la repaglinida mostró una eficacia similar a la metformina en la disminución de HbA1c, mientras que la nateglinida tuvo un efecto discretamente inferior a la metformina. El peso se incrementó en los pacientes que recibieron meglitinidas en comparación con metformina (hasta 3 kg en tres meses de tratamiento)¹⁶³. Una RS publicada por Esposito et al.¹⁶⁴ reportó que el 39.1% (29.3-49.9) de los pacientes tratados con meglitinidas como monoterapia alcanzaron la meta de < 7.0% de HbA1c.

Una RS publicada por Liu et al.¹⁴⁹ tuvo como objetivo evaluar distintos antidiabéticos adicionados a metformina como terapia combinada para el manejo de la DT2. Los metaanálisis mostraron que adicionar meglitinidas a la metformina logró una disminución en HbA1c de -0.71% (IC95%: -1.01 a 0.43%) en comparación con metformina como monoterapia. Respecto al riesgo de hipoglucemia y en comparación con placebo, los antidiabéticos que más se asociaron fueron las SU, meglitinidas, insulina basal y bifásica. Las meglitinidas mostraron un riesgo relativo alto (10.51%, IC95%: 3.59-38.32). Las meglitinidas mostraron además aumento de peso (1.40 kg, IC95%: 0.59-2.26 kg)¹⁴⁹. RS previas han confirmado los mismos resultados.

Pregunta 21. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de las SU en el tratamiento como monoterapia o adicionadas a metformina en individuos con diabetes tipo 2 comparado con placebo u otros fármacos?

Recomendación

Recomendamos el uso de SU, gliclazida y glimepirida, como terapia de adición en segunda y tercera líneas si no se cuenta con otras opciones terapéuticas, en pacientes sin enfermedad renal crónica.

Hay que considerar el riesgo de episodios de hipoglucemia con el uso de SU, sin embargo la gliclazida ha demostrado tener menor riesgo de hipoglucemias en comparación con el resto de las SU. La glibenclamida se asocia a un riesgo elevado de episodios de hipoglucemia y un perfil cardiovascular adverso, por lo que no se recomienda su uso.

(Nivel de evidencia 1+. Grado de recomendación A. Recomendación fuerte.)

Revisión de la literatura y análisis

Las SU estimulan la secreción de insulina cerrando los canales de K sensibles al ATP en la membrana plasmática de las células beta. El canal de K sensible al ATP de las células beta es un complejo de dos proteínas: una subunidad formadora de poros (Kir6.2) y una subunidad de unión a fármacos (SUR1) que funciona como receptor de SU. Las SU se dividen en primera generación (cloropropramida, tolazamida, acetohexamida y tolbutamida) y segunda generación (glibenclamida, gliburida, glipizida, gliclazida y glimepirida), aunque algunos autores proponen a la glimepirida como una tercera generación¹⁶⁵. Las GPC de la ADA 2022 recomiendan considerar el uso de las SU en los casos de pacientes con hiperglucemia no controlada con la terapia inicial. Las GPC de la CDA 2020 hacen énfasis en la eficacia de algunos antidiabéticos para el control glucémico en combinación con metformina, en donde las SU, TZD, iSGLT-2, iDPP-4 y los arGLP-1 tienen eficacias similares respecto a la disminución de los valores de HbA1c. Sin embargo, el riesgo de

hipoglucemia es mayor con las SU y la insulina, de igual manera se asocian con un mayor incremento de peso, al igual que la TZD y la insulina. El algoritmo de la AACE 2020 considera a las SU como una opción para el control glucémico, tanto como monoterapia como en terapia dual y triple terapia, sin embargo recalcan la precaución que se debe tener por el riesgo incrementado de hipoglucemia y de incremento ponderal.

Los pacientes con mayor riesgo de generar hipoglucemia son aquellos que: utilicen insulina o secretagogos, tengan alguna alteración de la función renal con una TGFe < 30 ml/min o alguna alteración hepática con clasificación Child B o C. La edad es un gran factor de riesgo, ya sea en tener más de 10 años con diagnóstico de diabetes o tener más de 65 años de edad junto con otras comorbilidades como fragilidad, deterioro cognitivo y/o discapacidad. El ayuno prolongado y el etilismo se han visto como grandes factores de riesgo para hipoglucemia, además de aquellos pacientes con los que se haya visto una alteración en la respuesta contrarreguladora o una hipoglucemia desapercibida. Los pacientes que hayan padecido anteriormente de hipoglucemia alrededor de más de tres eventos a la semana y que haya necesitado la ayuda de algún tercero en este evento son de igual riesgo^{47,139}.

Se deberá tener especial cuidado con el uso de medicamentos que han sido asociados con hipoglucemia, como betabloqueadores, antiarrítmicos, indometacina, quinolonas, pentamidina, quinina, trimetoprima con sulfametoxazol o cualquier combinación de hipoglucemiantes^{47,139}.

Una RS publicada por Hemmingsen et al. en 2013 con la Colaboración Cochrane¹⁶⁶ tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de las SU como monoterapia en personas que viven con diabetes. Los autores incluyeron 72 ECA con 22,589 participantes, de los cuales 9,707 participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir SU en comparación con 12,805 que recibieron comparadores activos y placebo. Los resultados de los metaanálisis mostraron que las SU de primera generación en comparación con placebo o insulina no se asociaron a una disminución de la mortalidad por cualquier causa (RR: 1.46, IC95%: 0.87-2.45, placebo), ni en

mortalidad cardiovascular, donde fueron inferiores (RR: 2.63, IC95%: 1.32-5.22, placebo) o similares (RR: 1.36, IC95%: 0.68-2.71, insulina). Respecto a incidencia de eventos adversos, las SU de primera generación mostraron mayor riesgo de eventos adversos en comparación con los inhibidores de las alfa-glucosidasas (RR: 0.63, IC95%: 0.52-0.76) y para abandonos secundarios a eventos adversos (RR: 0.28, IC95%: 0.12-0.67). Las SU de segunda generación no mostraron diferencia en cuanto a mortalidad por cualquier causa en comparación con metformina (RR: 0.98, IC95%: 0.61-1.58), TZD (RR: 0.92, IC95%: 0.60-1.41) o en comparación con meglitinidas (RR: 1.44, IC95%: 0.47-4.42). Lo mismo se observó respecto a la mortalidad cardiovascular en comparación con metformina (RR: 1.47, IC95%: 0.54-4.01), TZD (RR: 1.30, IC95%: 0.55-3.07) o en comparación con meglitinidas (RR: 0.97, IC95%: 0.27-3.53). Las SU de segunda generación no mostraron diferencias significativas respecto a la incidencia de eventos adversos respecto a ninguno de los comparadores activos. Las SU de segunda generación fueron inferiores a metformina (RR: 5.64, IC95%: 1.22-26.00) y a TZD (RR: 6.11, IC95%: 1.57-23.79) para hipoglucemia grave¹⁶⁷.

Hirst et al. en 2013¹⁶⁸ publican una RS donde reportan que la terapéutica con SU como monoterapia (9 ECA) disminuye la HbA1c en un 1.51% en comparación con placebo (IC95%: 1.25-1.78). Cuando estas se usan de manera concomitante a metformina (4 ECA) se obtiene una disminución del 1.62% en comparación con el tratamiento activo. Cuando las SU se agregan a insulina (17 ECA) se obtiene una disminución del 0.46% de la HbA1c (IC95%: 0.24-0.69), además de que disminuye la dosis requerida de insulina. Se observó un mayor riesgo de eventos hipoglucémicos con SU (RR: 2.41, IC95%: 1.41-4.10) en comparación con placebo. Los autores hacen énfasis respecto a que el incremento de la dosis de SU no logra una mayor disminución de la HbA1c¹⁶⁸.

Una RS publicada por Liu et al. en 2012¹⁶⁹ tuvo como objetivo evaluar diversos antidiabéticos como segunda línea de tratamiento, detrás de metformina, para la disminución de la HbA1c en personas que viven con diabetes. Los resultados de las comparaciones directas mostraron que las SU disminuyeron la HbA1c (-0.82%, IC95%: -0.95 a -0.70%) en

comparación con placebo. Los arGLP-1 y las insulinas fueron más eficaces en la disminución de los valores de HbA1c que las SU en los resultados del «metaanálisis en red». Respecto al riesgo de eventos de hipoglucemia, las SU mostraron el mayor riesgo de eventos (RR: 8,86, IC95%: 4.63-17.83), mientras que las TZD, los inhibidores de las alfa-glucosidasas, los iDPP-4 y los arGLP-1 no mostraron diferencia en comparación con placebo. Respecto al aumento ponderal, las SU fueron quienes mostraron la mayor ganancia ponderal (2.17 kg, IC95%: 1.70-2.65 kg) de todos los fármacos evaluados, mientras que los inhibidores de las alfa-glucosidasas y los arGLP-1 fueron los que lograron la mayor disminución de peso¹⁶⁹.

Una RS publicada por Rados et al. en 2016¹⁷⁰ tuvo como objetivo determinar si las SU se asocian a mayor riesgo de muerte por cualquier causa, muerte cardiovascular o infarto del miocardio. Los autores incluyeron 47 ECA con 37,650 participantes en los que se registraron 890 fallecimientos. Los resultados de los metaanálisis mostraron que las SU no se asocian a un riesgo aumentado de muerte de cualquier causa (RM: 1.12; IC95%: 0.96-1.30), mortalidad cardiovascular (RM: 1.12; IC95%: 0.87-1.42), infarto del miocardio (RM: 0.92; IC95%: 0.76-1.12) o EVC (RM: 1.16; IC95%: 0.81-1.66)¹⁷⁰.

Pregunta 22. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de las insulinas como monoterapia o terapia combinada en el manejo de individuos con diabetes tipo 2 comparado con placebo u otros fármacos?

Recomendación

Recomendamos el uso de insulina como monoterapia en aquellos pacientes con síndrome diabético franco en estado catabólico, pérdida de peso, HbA1c > 10% o glucosa en ayuno mayor de 300 mg/dl. En estos casos se recomienda iniciar con un análogo de insulina basal (glargina U100, glargina U300, degludec o detemir) en comparación con insulina NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*), ya que ofrecen un mejor perfil de seguridad (menor riesgo de hipoglucemia y menor ganancia ponderal).

Recomendamos el uso de insulina como terapia de adición en aquellos pacientes cuya progresión de la enfermedad ya no les permita llegar a meta con el uso de terapia dual o triple terapia oral o con inyectables no insulínicos, o que tengan una HbA1c > 10%. En estos casos se recomienda iniciar con un análogo de insulina basal (glargina U100, glargina U300, degludec o detemir) en comparación con insulina NPH, ya que ofrecen un mejor perfil de seguridad (menor riesgo de hipoglucemia y menor ganancia ponderal).

Se recomienda en aquellos pacientes que se encuentran con una dosis basal de 0.5 U/kg intensificar el esquema de insulina (basal plus, basal plus plus, basal bolo, coformulación o premezclas, en ese orden de preferencia). En aquellos pacientes donde se busca minimizar la ganancia de peso y el riesgo de hipoglucemia, así como favorecer la adherencia, se recomienda el uso de la coformulación de insulina basal con arGLP-1.

(Nivel de evidencia 1+. Grado de recomendación A. Recomendación fuerte.)

Revisión de la literatura y análisis

La insulina fue la primera proteína secuenciada en la historia (en 1955). Consistente en 51 aminoácidos (aa) distribuidos en dos cadenas, cadena A (21 aa) y cadena B (30 aa) unidos por dos puentes disulfuro. La proinsulina (86 aa) es un precursor que se transporta al aparato de Golgi para ser procesado dentro de gránulos. Con la introducción de la tecnología recombinante en la década de los 80, el uso de insulinas provenientes de animales ha sido casi completamente abandonado¹⁷¹.

Las distintas preparaciones de insulina se describen a continuación:

- Insulina regular (acción corta). La insulina regular es habitualmente administrada antes de los alimentos para amortiguar el aumento en la glucemia posprandial. Después de la inyección subcutánea forma hexámeros, los cuales se disocian en dímeros y monómeros, actuando a los 30 a 60 minutos. Esta rapidez de acción puede ser inconveniente para algunos pacientes en su rutina diaria¹⁷¹.

- Insulina de acción intermedia (NPH). Creada en 1936 al agregarse la proteína protamina, dando como resultado un inicio de acción de dos horas, un efecto máximo de 6 a 14 horas y una duración de acción de 10 a 16 horas. Se emplea tradicionalmente como insulina basal cuando se administra por la noche o como insulina basal o prandial cuando se administra por la mañana¹⁷¹.
- Combinación fija de insulina NPH/insulina rápida (50/50, 70/30 y 75/25). Estas combinaciones proveen una cobertura para la comida que sigue a la inyección, así como de la acción basal que provee la insulina NPH. Se usan habitualmente tanto antes del desayuno o cena como una vez al día o incluso dos veces al día antes de cada comida fuerte. Es muy útil en pacientes a los que se les dificulta seguir su dosificación de insulina, sin embargo, debido a su mecanismo de acción menos fisiológico, existe mayor riesgo de episodios de hipoglucemia¹⁷¹.

Los análogos de insulina, desarrollados con tecnología de ADN recombinante, son moléculas a las cuales se les hace una modificación a la estructura natural de la insulina con la finalidad de cambiar su farmacocinética, principalmente su absorción en el tejido subcutáneo. Generalmente, la región B26-B30 es la que se modifica al no ser crítica en el reconocimiento del receptor de la insulina¹⁷¹.

Las distintas preparaciones de análogos de insulina se describen a continuación:

- Análogos de insulina rápida (prandial o bolo). Las modificaciones a la estructura de aminoácidos de la insulina que poseen los análogos hacen que disminuya la formación de hexámeros después de su administración subcutánea, lo que produce una más rápida disolución y formación de monómeros, una más rápida absorción a la circulación sistémica y una duración de acción también acortada. Aunque la bioequivalencia con la insulina, molécula por molécula, es la misma, se obtienen concentraciones mayores con los análogos. La inyección de análogos rápidos de la insulina 15 a 20 minutos antes de los alimentos logra el efecto terapéutico deseado, en comparación con los 30 minutos de la insulina regular¹⁷¹.

- Análogos de insulina de larga acción (basal). Proveen cobertura basal y además suprimen la gluconeogénesis hepática, lo que contribuye a su efecto hipoglucémico durante el estado de ayuno en pacientes con deficiencia de insulina¹⁷¹.

Entre los principales esquemas de insulinización disponibles en la actualidad para el tratamiento de la DT2 se encuentran: la basal plus, compuesta de una insulina basal más insulina de acción corta en una comida; la basal plus plus, compuesta de insulina basal más insulina de acción corta en dos comidas; la basal bolo, compuesta de insulina basal más insulina de acción corta en tres comidas; la coformulación, que consiste en insulina basal más agonista del receptor de GLP-1 y, por último, las premezclas que consisten en insulina basal más insulina de acción corta en el mismo cartucho o vial.

Las GPC ADA 2022, CDA 2020, AACE 2020 y el Consenso 2018 de la SEE (Sociedad Española de Endocrinología) sobre manejo con insulina en personas que viven con diabetes recomiendan, debido a la naturaleza progresiva de la enfermedad, el empleo de insulina para mantener el control glucémico cuando este no pueda lograrse con otros fármacos antidiabéticos. Es muy importante la educación al paciente para, con base en la monitorización de la glucosa domiciliaria, lograr el control glucémico en personas que viven con diabetes que inician terapia con insulina. Las GPC de la CDA 2020⁹² recomiendan iniciar con un régimen de insulina basal por encima de insulinas premezcladas o en bolo, sobre todo si es importante evitar el riesgo de hipoglucemia. En pacientes con insulina basal, el uso de análogos de larga acción por encima de insulina NPH debe ser considerado para reducir el riesgo de hipoglucemia nocturna y sintomática.

Los algoritmos de tratamiento de la AACE 2020 recomiendan iniciar en los pacientes con menos del 8.0% de HbA1c con insulina basal de larga acción a dosis de 0.1 a 0.2 U/kg y de 0.2 a 0.3 U/kg en pacientes con HbA1c mayor al 8.0%. Se sugiere el ajuste de la dosis cada dos a tres días hasta alcanzar las metas glucémicas, ya sea con un régimen fijo o un régimen ajustable de acuerdo con las cifras de glucemia en ayuno. Las metas de HbA1c y de glucosa en ayuno deben ser ajustadas e individualizadas

según cada paciente. Es recomendable descontinar o disminuir la dosis de SU concomitantes. La intensificación del tratamiento con insulinas sugiere agregar un arGLP-1, iSGLT-2 o iDDP-4 o la adición de insulina prandial.

En condiciones normales, la insulina se secreta siguiendo un patrón continuo («patrón basal»), cuyo objetivo es mantener los valores de glucosa en ayunas, y el otro patrón se da como respuesta a la ingesta de alimentos («patrón prandial»). La secreción de insulina basal representa alrededor del 50% de la insulina producida durante 24 horas¹⁷².

Insulina basal. La insulina basal es un esquema muy conveniente y puede agregarse a la metformina u otros medicamentos orales, con una dosis calculada con base en el peso (0.1 a 0.2 U/kg/día) y el grado de hiperglucemia¹²⁹. Esta dosis se puede ir ajustando en las semanas siguientes. La meta principal de la insulina basal es limitar la hiperglucemia entre alimentos y durante la noche, mientras que el control de las cifras de glucosa en ayuno se puede conseguir con insulina NPH o análogos de larga acción. Es importante que el médico no exceda la dosis basal adecuada por el riesgo de hipoglucemia¹²⁹.

Insulina prandial. Una proporción alta de pacientes con DT2 requiere también insulina antes de los alimentos, con la finalidad de lograr un mejor control glucémico. Una dosis de 4 unidades o el equivalente al 10% de la insulina basal antes de la comida más abundante es una recomendación que hace la GPC de la ADA 2022. Se sugiere realizar el ajuste de la dosis de insulina con base en el monitoreo de glucosa en casa y las metas de HbA1c.

Insulinas concentradas. Las preparaciones ultraconcentradas de insulina y análogos de la insulina también se encuentran disponibles. Tienen un inicio de acción menos rápido, pero una duración de acción más prolongada y su farmacocinética se asemeja a la de las insulinas NPH, y se pueden usar como inyecciones dos o tres veces al día. Estas preparaciones pueden ser útiles en pacientes con resistencia a la insulina y problemas de adherencia a su régimen.

La posibilidad de combinar los esquemas de insulina a otros antidiabéticos en pacientes que no logran metas a pesar de tener un adecuado apego al

tratamiento, también se contempla en estos lineamientos. La combinación de insulina con arGLP-1 tiene un potente efecto hipoglucemiante, menos ganancia de peso y menos episodios de hipoglucemia. Los iSGLT-2 también son una buena adición a la terapia con insulina por su efecto en pérdida ponderal y bajo riesgo de hipoglucemia, en comparación con intensificar el tratamiento con insulina⁹².

El uso de mezclas de distintos tipos de insulina también es una alternativa farmacológica. Los regímenes basales/prandial ofrecen flexibilidad cuando los pacientes no siguen horarios fijos de alimentación. Dos dosis de insulina premezclada ofrecen simplicidad y una manera conveniente de brindar niveles de insulina para todo el día. Es recomendable mantener la ingesta de metformina, mientras que los esquemas de TZD e iDPP-4 se deben discontinuar.

Una RS publicada por Gorter et al. en 2010¹⁷³ tuvo como objetivo evaluar toda la evidencia científica sobre el tratamiento farmacológico en personas que viven con diabetes. Los autores reportan diversas RS que evalúan de manera individual tanto las diferentes preparaciones de insulinas humanas como los análogos¹⁷⁴. Mannucci et al. reportan en 13 ECA la eficacia y seguridad de los análogos de insulina de corta acción en comparación con insulina humana regular. Los resultados del metaanálisis mostraron que los análogos disminuyeron la HbA1c en menos del 0.4% en comparación con insulina humana regular. No hubo diferencias en la frecuencia de episodios de hipoglucemia. En otra RS publicada por van Avendonk et al.¹⁷⁵ evaluaron toda la evidencia científica sobre el uso de insulina en personas que viven con diabetes. Los autores incluyeron 78 ECA que evaluaron los siguientes esquemas de tratamiento: 1) insulina con medicamentos orales vs. monoterapia; 2) insulina de larga acción vs. medicamentos orales; 3) insulina de larga acción vs. insulina de larga acción; 4) insulina premezclada vs. medicamentos orales, y 5) insulina preprandial o bolos basales vs. esquemas en bolos basales. Los resultados mostraron para la insulina con medicamentos orales vs. monoterapia que la combinación de metformina con insulina mezclada o un régimen de bolo basal mostró un mejor control glucémico que la insulina como monoterapia. La combinación de metformina con insulina NPH resultó en un efecto similar a la

terapia con insulina sola. Respecto a los estudios que evaluaron insulina de larga acción vs. medicamentos orales mostraron que la adición de rosiglitazona o pioglitazona a la combinación de metformina y SU resultó en una disminución de la HbA1c comparable con la adición de glargina o insulina NPH a esa combinación¹⁷⁵. En cuanto a la evaluación de las insulinas de larga acción vs. otras insulinas de larga acción, los estudios mostraron un control glucémico similar con glargina a la de insulina NPH y no hubo diferencia entre insulina NPH y detemir, ni entre glargina y detemir. Respecto a la incidencia de hipoglucemia, detemir en combinación con un medicamento oral fueron superiores a la insulina NPH en combinación a un medicamento oral. Los estudios que evaluaron las preparaciones de insulina premezclada mostraron una mejoría de la HbA1c con o sin la combinación de medicamento oral (0.03 a 0.85%) en comparación con los esquemas de medicamento oral, sin embargo también hubo más episodios de hipoglucemia. Las mezclas de análogos vs. mezclas de insulina también fueron evaluadas. Se observó una diferencia en la glucosa posprandial entre 12.2 a 30.6 mg/dl a favor de los análogos, sin embargo los resultados fueron muy heterogéneos entre los estudios. Los estudios que evaluaron insulina premezclada vs. insulinas de larga acción mostraron un mejor control glucémico con la mezcla de insulina en combinación con medicamentos orales que el uso de insulina de larga acción combinada con medicamentos orales, observando una diferencia del 0.26 a 0.6% de HbA1c. Hubo menos episodios de hipoglucemia con las mezclas de glargina. Los estudios que evaluaron el bolo basal de insulina vs. insulina preprandial mostraron que los análogos en general mostraron mejor control glucémico que la insulina NPH. La glargina en comparación con insulina NPH en bolo basal, en combinación con análogos de corta acción, mostraron mejor control glucémico a favor de la glargina. Las preparaciones con lispro en bolo basal también mostraron mejor control glucémico en comparación con insulina humana regular¹⁷⁵. Los autores hacen énfasis en la amplia variedad de esquemas terapéuticos con base en insulina, por lo que no hay un consenso universal sobre el mejor de ellos. Diversos análisis de la evidencia han demostrado que el uso de insulina basal en combinación con medicamento

oral es un muy buen esquema para iniciar, por ser sencillo y efectivo. También han demostrado que esa combinación permite una menor dosis de insulina, menor ganancia ponderal y menos eventos de hipoglucemia¹⁷⁵. Los análogos de larga acción, glargina y detemir, en combinación con medicamentos orales, parecen tener ventajas sobre la insulina NPH, ya que aunque tienen un efecto de control glucémico similar, muestran menos eventos hipoglucémicos, sobre todo los nocturnos. Si los esquemas de una vez al día de insulinas de larga acción no logran el control glucémico deseado, se sugiere el uso de dosis mayores en el transcurso del día, sin embargo hay que tener en cuenta la educación al paciente cuando se modifican estos esquemas. El uso de mezclas de análogos de insulina ha demostrado un mejor control glucémico que las mezclas de insulina humana, sin aumentar el riesgo de eventos de hipoglucemia¹⁷⁵.

Rizos et al.¹⁷⁶ tuvieron como objetivo evaluar la adición de iDPP-4 y de arGLP-1 al esquema de insulina basal para reducir las cifras de HbA1c. Los autores incluyeron siete ECA con 1,808 participantes. La media de HbA1c fue 8.5% y el promedio de seguimiento fue de 24 semanas. La calidad de la evidencia fue baja y los resultados mostraron que la combinación de terapias con base en incretinas adicionadas a insulina basal lograron una disminución del 0.5 al 0.7% de la HbA1c. Solamente con los arGLP-1 se observó una disminución de peso ponderal (1 a 2 kg). La frecuencia de hipoglucemia fue comparable entre ambos grupos¹⁷⁶.

Una RS publicada por Semlitsch et al. con la Colaboración Cochrane en 2020¹⁷⁷ tuvo como objetivo evaluar la eficacia de los análogos de insulina de larga acción en comparación con los esquemas de insulina humana NPH. Los autores incluyeron 24 ECA, de los cuales 16 compararon glargina vs. insulina NPH (3,419 recibieron glargina y 1,321 insulina NPH). La duración de los estudios fue en un rango de 24 semanas a cinco años. Los resultados del metaanálisis mostraron que no hubo diferencias entre el grupo con glargina y la insulina NPH en cuanto a cifras de HbA1c (-0.07%, IC95%: -0.18 a 0.03). Tampoco hubo diferencia en desenlaces cardiovasculares, como mortalidad por todas las causas (RM: 1.06, IC95%: 0.62-1.82), progresión de la retinopatía

(RR: 1.03, IC95%: 0.60-1.77). No se pudieron hacer metaanálisis sobre otros desenlaces. Los episodios de hipoglucemia tampoco mostraron diferencias (RR: 0.68; IC95%: 0.46-1.01) ni para hipoglucemias graves (RR: 0.75; IC95%: 0.52-1.09). La ocurrencia de eventos adversos tampoco mostró diferencias entre grupos (RR: 0.98; IC95%: 0.87-1.10). Los resultados de los estudios que evaluaron detemir vs. insulina NPH humana no mostraron diferencias en las cifras de HbA1c (0.13%, IC95%: -0.02 a 0.28). Los resultados de mortalidad por cualquier causa tampoco mostraron diferencias (RM: 0.74, IC95%: 0.20-2.65), progresión de retinopatía (RR: 1.50, IC95%: 0.68-3.32), hipoglucemia grave (RR: 0.45, IC95%: 0.17-1.20) e incidencia de eventos adversos (RR: 0.88, IC95%: 0.64-1.20); no mostraron diferencias significativas entre grupos¹⁷⁷. Los autores hacen énfasis en la necesidad de contar con más estudios, debido a que una gran cantidad de desenlaces mostraron bajo nivel de evidencia.

Una RS publicada por Fullerton et al. en 2018 con la Colaboración Cochrane¹⁷⁸ tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de los análogos de insulina de corta acción en comparación con insulina humana regular. Los autores incluyeron 10 ECA que aleatorizaron 2,751 participantes (1,388 recibieron análogos de insulina y 1,363 recibieron insulina humana regular). El rango de duración de los estudios fue de 24 a 104 semanas. Se consideraron en la revisión insulina lispro, aspart y glulisina. En general, los estudios fueron reportados como con moderado a alto riesgo de sesgo. Los resultados de los metaanálisis mostraron que no hubo diferencias significativas en la mortalidad por cualquier causa (RM: 1.66, IC95%: 0.47-6.64), pero los eventos fueron raros (8 en total). La diferencia en las cifras de HbA1c no fueron significativas (-0.03%, IC95%: -0.16 a 0.09), y no hubo diferencia entre los distintos análogos. En cuanto a la ocurrencia de episodios de hipoglucemia, hubo una discreta diferencia, que no alcanzó la significancia estadística, a favor de los análogos (DM: 0.08, IC95%: 0.00-0.16). En cuanto a los episodios de hipoglucemia nocturna, no fue posible llevar a cabo metaanálisis. En cuanto a la frecuencia de eventos adversos en general, estos se presentaron entre 0 a 4% y no hubo diferencias entre grupos¹⁷⁸.

Vos et al. con la Colaboración Cochrane en 2016 compararon los efectos de la insulina como monoterapia comparada con la combinación de insulina con la adición de antidiabéticos orales. Los autores incluyeron 37 ECA con 3,227 participantes. La mayoría de los estudios se reportaron como con alto riesgo de sesgo o faltaba información para determinarlo. Ningún estudio evaluó mortalidad ni calidad de vida. La combinación de SU con insulina comparado con la insulina como monoterapia mostró una disminución en las cifras de HbA1c del 1% (IC95%: -1.6 a -0.5), insulina/metformina -0.9% (IC95%: -1.2 a -0.5), insulina/inhibidores de la alfa-glucosidasa -0.4% (IC95%: -0.5 a -0.2), insulina/iDPP-4 -0.4% (IC95%: -0.5 a -0.4) en comparación con la monoterapia con insulina. Las conclusiones de los autores es que la adición de agentes antidiabéticos orales logró un mejor control glucémico y menor requerimiento de insulina. La combinación con SU produjo más eventos de hipoglucemias¹⁷⁹.

Gugliano et al.¹⁸⁰ evaluaron la eficacia de intensificar los regímenes de insulina (bolo basal vs. premezclada) en el control glucémico. Los autores incluyeron 13 ECA con 5,255 participantes y los metaanálisis mostraron que no hubo diferencias significativas en cuanto a la disminución de las cifras de HbA1c (0.09%, IC95%: 0.03-0.21), ni tampoco en el riesgo de hipoglucemia (0.16 episodios/paciente/año, IC95%: -2.07 a 2.3), peso corporal (-0.21 kg, IC95%: -0.16 a 0.18) ni de la dosis diaria de insulina (-0.54 U/día; -2.7 a 1.6)¹⁸⁰. Wang et al.¹⁸¹ demostraron de la información de 15 ECA con 4,384 participantes, que los esquemas en bolo basal logran un mejor control glucémico comparado con los regímenes bifásicos (DMP: -0.2%, IC95%: -0.36 a -0.03): la ganancia ponderal, la incidencia de hipoglucemia y los requerimientos de insulina fueron comparables entre grupos¹⁸¹.

Anyanwagu et al.¹⁸² evaluaron la eficacia de los regímenes en bolo basal vs. los regímenes de premezclas de ECA y reportaron que no hubo diferencias entre ellos en cuanto a la reducción de HbA1c¹⁸². Freemantle et al.¹⁸³ condujeron una RS con «metaanálisis en red» de ECA de terapia con insulina basal. Los autores incluyeron 41 ECA y los metaanálisis mostraron que los cambios en las cifras de HbA1c fueron equiparables entre los esquemas de glargina (300) y

detemir (DM: -0.08 , IC95%: -0.40 a 0.24), insulina NPH (DM: 0.01 , IC95%: -0.28 a 0.32), degludec (-0.12 a -0.42) e insulinas premezcladas (DM: 0.26 ; IC95%: -0.04 a 0.58). La glargina 300 se asoció a menor frecuencia de hipoglucemias nocturnas en comparación con insulina NPH (RR: 0.18 , IC95%: 0.05 - 0.55) e insulinas premezcladas (RR: 0.36 , IC95%: 0.14 - 0.94), pero no hubo diferencia con detemir (RR: 0.52 , IC95%: 0.19 - 1.36) ni degludec (RR: 0.66 , IC95%: 0.28 - 1.50)¹⁸³.

Respecto a la combinación de las distintas preparaciones de insulinas y análogos, Castellana et al. condujeron una RS¹⁸⁴ cuyo objetivo fue evaluar en personas que viven con diabetes que no alcanzaron las metas con su esquema de insulina basal y a los cuales se les adicionó un arGLP-1. Los autores incluyeron 13 estudios cuasiexperimentales, abiertos y los metaanálisis mostraron que la adición de un arGLP-1 al esquema de insulina se asoció a una reducción similar de las cifras de HbA1c (-0.06% , IC95%: 0.14 - 0.02). Sin embargo, se observó una mayor pérdida de peso (-3.72 kg, IC95%: -4.49 a -2.95) y una menor incidencia de eventos de hipoglucemia (RR: 0.46 , IC95%: 0.38 - 0.55). No hubo diferencias en las cifras de abandono a tratamiento por falta de eficacia¹⁸⁴. Yang et al. en 2017¹⁸⁵ publicaron los resultados de una RS que evaluó la adición de iSGLT-2 en personas que viven con diabetes tipo 1 y tipo 2 tratados con insulina. Los autores incluyeron ocho estudios clínicos. Los resultados del metaanálisis mostraron que la adición de iSGLT-2 se asoció a una mayor reducción de la HbA1c (DM: -1.35% ; IC95%: -2.36 a -0.34) comparado con placebo/insulina. La adición de iSGLT-2 mostró también una disminución del uso de insulina (DM: -4.85 U/24 horas, IC95%: -7.42 a -2.29 U/24 horas). También se observó una disminución del peso corporal (-2.30 kg, IC95%: -3.09 a -1.50). Los análisis de subgrupos mostraron que no hubo diferencias significativas en la reducción de HbA1c según el tipo de diabetes (DM: -1.30% , IC95%: -2.35 a -0.26 , DT1; DM: -1.23% , IC95%: -3.19 a -0.72 , DT2). Respecto a la seguridad, se observaron más eventos adversos de infecciones genitales con los iSGLT-2 (RM: 2.96 , IC95%: 1.05 - 8.37). No hubo diferencia en la incidencia de hipoglucemias entre ambos grupos (RM: 1.18 , IC95%: 0.86 - 1.61)¹⁸⁵. Rizo et al. publicaron una RS en donde evaluaron la eficacia y seguridad de los iDPP-4 y

arGLP-1 en combinación a insulina basal. Los autores incluyeron siete estudios con 1,808 participantes. Los valores de HbA1c promedio al inicio del estudio era del 8.5%. Los resultados mostraron que las terapias basadas en incretinas disminuyeron las cifras de HbA1c en un 0.5 a 0.7%. No hubo diferencias en la incidencia de hipoglucemias. Goldgenberg et al. también evaluaron terapias con base en incretinas. Los autores incluyeron 15 ECA, donde los resultados de los metaanálisis mostraron resultados similares a lo reportado por Rizo et al., una reducción de cifras de HbA1c de -0.4 a -0.8% ; sin embargo esta mejoría fue modesta si se compara a la disminución observada con los arGLP-1¹⁸⁶.

Pregunta 23. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la combinación triple de distintas clases de antidiabéticos orales o inyectables en personas que viven con diabetes comparado con otros esquemas de tratamiento?

Recomendación

Recomendamos el uso de triple terapia en aquellos pacientes que desde el inicio tienen cifras de HbA1c mayores al 7.5% y que no alcanzan metas después de tres meses de tratamiento con terapia dual. En los pacientes que al inicio tienen cifras de HbA1c mayores del 10%, puede considerarse la triple terapia de inicio. La adición de arGLP-1, iSGLT-2, iDPP-4, SU o TZD son opciones recomendables para ser usadas en combinación por sus probados beneficios cardiovasculares, renales y en el caso de los arGLP-1 e iSGLT-2, por su capacidad de disminuir el peso corporal.

Se recomienda la adición de insulinas en aquel paciente en estado catabólico y con síntomas como poliuria, polifagia o polidipsia.

(Nivel de evidencia 1+. Grado de recomendación A. Recomendación fuerte.)

Revisión de la literatura y análisis

Las GPC ADA 2022, CDA 2020, AACE 2020 hacen énfasis en que la DT2 es un padecimiento progresivo,

que conforme avanza la posibilidad de alcanzar las metas con una monoterapia va disminuyendo y la necesidad de emplear terapia combinada, ya sea dual o triple, se hace cada vez más necesaria. Los pacientes que desde el inicio tienen cifras de HbA1c mayores al 7.5% y que no alcanzan metas después de tres meses de tratamiento con terapia dual, pueden ser candidatos a triple terapia. En los pacientes que al inicio tienen cifras de HbA1c mayores del 9.0% pueden considerarse la terapia dual o la triple desde inicio. Las GPC coinciden en que la adición de arGLP-1, iSGLT-2 e iDPP-4 son opciones recomendables para ser usadas en combinación por sus probados beneficios cardiovasculares, renales y, en el caso de los arGLP-1 e iSGLT-2, por su capacidad de disminuir el peso corporal. Además, han demostrado tener un buen perfil de seguridad y baja incidencia de hipoglucemias.

Una RS publicada por Lozano-Ortega en 2016¹⁸⁷ tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de los distintos fármacos antidiabéticos adicionales al tratamiento con metformina + SU. Los autores incluyeron 30 ECA, de 12 a 52 semanas de duración, la mayoría de ellos con un diseño abierto. El rango de cifras de HbA1c basal fue del 7.4 al 11.3%. Todos los pacientes fueron reportados como con falla en lograr las metas con la combinación de metformina + SU. Los resultados del «metaanálisis en red» mostró que respecto a la disminución de las cifras de HbA1c los fármacos antidiabéticos que demostraron una mayor disminución de esta en orden descendente fueron: insulina en bolo (-1.54, IC95%: -2.22 a -0.88), insulina bifásica (-1.30, IC95%: -1.75 a -0.87), insulina basal (-1.08, IC95%: -1.47 a -0.71), arGLP-1 (-1.07, IC95%: -1.43 a -0.70), TZD (-0.93, IC95%: -1.26 a -0.58), iSGLT-2 (-0.86, IC95%: -1.23 a -0.50) e iDPP-4 (-0.68, IC95%: -0.93 a -0.43). Respecto a la disminución de peso, los más eficaces fueron iSGLT-2 (-1.71 kg, IC95%: -2.84 a -0.57) y los arGLP-1 (-1.14 kg, IC95%: -2.24 a -0.06). Los iDPP-4 fueron neutros (0.70 kg, IC95%: -0.05 a 1.47) y los que incrementaron el peso corporal: TZD (3.62 kg, IC95%: 2.57-4.49), insulina bifásica (3.98 kg, IC95%: 2.63-5.33), insulina bolo (5.69 kg, IC95%: 3.63-7.79), insulina basal (2.63 kg, IC95%: 1.43-3.83). Respecto a la seguridad, el riesgo de eventos de hipoglucemia en comparación con placebo se incrementó

con todas las opciones terapéuticas: con los iSGLT-2 (RM: 3.12, IC95%: 1.33-7.61), iDPP-4 (RM: 2.99, IC95%: 1.64-5.73), arGLP-1 (RM: 3.26, IC95%: 1.54-7.76), TZD (RM: 2.64, IC95%: 1.20-5.82). Sin embargo, con las insulinas el riesgo se incrementó considerablemente: insulina bifásica (RM: 11.62, IC95%: 4.00-38.67), insulina basal (RM: 5.61, IC95%: 2.44-14.56) e insulina en bolo (RM: 38.90, IC95%: 8.08-205.41)¹⁸⁷. Downes et al.¹⁸⁸ publicaron también un «metaanálisis en red» para evaluar distintas combinaciones de terapia triple. Los autores incluyeron 17 ECA, de los cuales cinco fueron calificados como con bajo riesgo de sesgo, nueve con riesgo de sesgo no calificable y tres con alto riesgo de sesgo. Los resultados del «metaanálisis en red» mostraron la superioridad de la triple terapia en comparación con la terapia dual (metformina + SU), con excepción de la combinación de metformina + TZD + iDPP-4, en la disminución de las cifras de HbA1c. Mostraron una disminución en las cifras de HbA1c: insulina (-1.01, IC95%: -1.54 a -0.47); arGLP-1 (-0.96, IC95%: -1.49 a -0.42), TZD (-0.90, IC95%: -1.39 a -0.41), iSGLT-2 (-0.87, IC95%: -1.36 a -0.38), iDPP-4 (-0.69, IC95%: -1.02 a -0.37). Nuevamente, solo los iSGLT-2 (-1.76 kg, IC95%: -2.74 a -0.78) y los arGLP-1 (-1.55, IC95%: -2.35 a -0.74) mostraron disminución de peso corporal. Cuando se compararon las combinaciones de triple terapia entre ellas, no se observaron diferencias estadísticas en cuanto a la disminución de las cifras de HbA1c, aunque sí se observó diferencia en cuanto a la ganancia ponderal y el riesgo de hipoglucemias¹⁸⁸. Palmer et al.¹⁸⁹ publicaron en 2016 una RS con «metaanálisis en red» y reportaron en cinco ECA que no hay evidencia que demuestre el beneficio de las triples terapias en la disminución de la mortalidad por cualquier causa. La inclusión de arGLP-1 fue la mejor combinación para evitar hipoglucemias, mientras que las TZD las que más episodios tuvieron. La combinación de insulina adicionada a metformina + SU fue la combinación más efectiva para evitar la falla a tratamiento, mientras que la adición de iDPP-4 fue la que se asoció a más falla. Los iSGLT-2 se asociaron a mayor pérdida de peso, mientras que las TZD y la insulina fueron las terapias que se asociaron a mayor ganancia ponderal. Los análisis de metarregresión no mostraron diferencias significativas en la respuesta a tratamiento en cuanto a las distintas SU evaluadas, ni

otras características demográficas. La elección de las distintas alternativas farmacológicas debe considerar la individualización de los pacientes, como ya se ha comentado anteriormente, dependiendo de la importancia de evitar episodios de hipoglucemia, disminuir el peso corporal, disminuir el RCV o la progresión de enfermedad renal. Los autores concluyen que con base en la evidencia global, los iSGLT-2, los arGLP-1 y la insulina deben considerarse en orden jerárquico alto como opciones farmacológicas para un tercer agente antidiabético¹⁸⁹.

Otras RS publicadas por Lee et al.¹⁹⁰, Kay et al.¹⁹¹, Zintzaras et al.¹⁶¹ y Gorter et al.¹⁷³ llegaron a conclusiones similares con respecto a las distintas combinaciones en triple terapia.

Pregunta 24. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los distintos antidiabéticos en individuos con diabetes tipo 2 y obesidad?

Recomendación

Recomendamos el uso de arGLP-1 en personas que viven con diabetes y obesidad para un mejor control glucémico, ya que además ofrecen un beneficio en la reducción de peso (semaglutida, liraglutida, dulaglutida, en ese orden de preferencia). Como segunda línea, recomendamos el uso de los iSGLT-2 cuando se prefiere alcanzar el objetivo de reducción de peso (canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina, en ese orden de preferencia).

(Nivel de evidencia 1++. Grado de recomendación A. Recomendación fuerte.)

Revisión de la literatura y análisis

En años recientes, se ha demostrado que la obesidad juega un papel primordial dentro de los complejos mecanismos fisiopatogénicos metabólicos en la diabetes y sus complicaciones. Se ha demostrado que la pérdida sostenida de peso de más de 15% tiene un impacto directo en la progresión de la enfermedad, incluso llegando a la remisión de esta. Por ello, la pérdida de peso debe ser una de las

metas fundamentales del tratamiento de la enfermedad y no solamente un desenlace secundario deseable¹⁹². La disminución sostenida de peso ha demostrado no solamente mejorar el control glucémico, sino que también tiene un impacto positivo en factores cardiovasculares y puede disminuir el riesgo de desarrollo de complicaciones microvasculares y macrovasculares a largo plazo en estos pacientes. Tanto la DT2 como la obesidad son condiciones heterogéneas con características fenotípicas distintas, sin embargo las alteraciones fisiológicas del tejido adiposo parecen ser el factor de riesgo fundamental para la generación de complicaciones asociadas a ellas. Se caracteriza por hipertrofia de los adipocitos, aumento en la adiposidad visceral y deposición de grasa ectópica, lo que resulta en una disfunción metabólica y un proceso inflamatorio sistémico¹⁹².

Aunque todos estos procesos fisiopatológicos tienen asociación con el grupo étnico, la evidencia actual apunta a que no existe una subpoblación de personas que viven con diabetes que no se vea favorecida de una pérdida de peso sostenida. La resistencia a la insulina, que es un proceso fisiopatológico principal en personas que viven con diabetes, también disminuye de manera significativa con la pérdida de peso, disminuyendo la lipotoxicidad de las células beta pancreáticas¹⁹². Las anomalías metabólicas como adiposidad central, ganancia de peso y resistencia a la insulina se presentan habitualmente años antes del desarrollo de diabetes, pasando por un proceso de prediabetes caracterizado por una compensación basada en la habilidad para la sobreproducción de insulina por las células beta pancreáticas. A medida que esta habilidad disminuye y la glucemia empeora, se establece formalmente la DT2. En ambas entidades es factible conseguir revertir el proceso si se logran revertir todos estos procesos fisiopatológicos de fondo, incluida la obesidad.

El tratamiento farmacológico en personas que viven con diabetes y obesidad se centra en algunos fármacos que han demostrado eficacia y seguridad y que han sido aprobados por agencias sanitarias alrededor del mundo. Estos fármacos, orlistat, fentermina/topiramato, naltrexona/bupropión y los arGLP-1 liraglutida 3.0 mg y semaglutida 2.4 mg,

se encuentran disponibles. Khera et al.⁹³ demostraron en su metaanálisis que el 23% de los pacientes que tomaron placebo logró una disminución de al menos un 5% de peso, a diferencia del 75% del grupo con fentermina/topiramato (RM: 9.22, IC95%: 6.63-12.85, SUCRA 0.95). Hasta el 63% de los pacientes que recibieron liraglutida (RM: 5.54, IC95%: 4.16-7.78, SUCRA 0.83), el 55% de los pacientes que tomaron naltrexona/bupropión (RM: 3.96, IC95%: 3.03-5.11, SUCRA 0.60) y el 44% de los que tomaron orlistat (RM: 2.70, IC95%: 34-3.09, SUCRA 0.22). Todos los medicamentos se asociaron con pérdida de peso comparado con placebo a un año de tratamiento. Además, liraglutida (RM: 2.95, IC95%: 2.11-4.23) y naltrexona/bupropión (RM: 2.64, IC95%: 2.10-3.35) se asociaron con mayor riesgo de discontinuar el tratamiento debido a eventos adversos en comparación con placebo⁹³. Norris et al.⁹⁴ demostraron en su metaanálisis que hubo una disminución modesta en el peso corporal, fluoxetina (-5.1%, IC95%: -3.3 a 6.9) a 24-36 semanas de seguimiento, orlistat (-2.0%, IC95%: -1.3 a 2.8) a 12-57 semanas de seguimiento y sibutramina (-5.1%, IC95%: -3.2 a -7.0) a 12-52 semanas de seguimiento. Los valores de HbA1c disminuyeron discretamente con fluoxetina y orlistat. Los eventos adversos que se presentaron con orlistat fueron los gastrointestinales, somnolencia, temblores y diaforesis con fluoxetina, y palpitaciones con sibutramina. Una RS de la USPSTF⁹⁵ mostró que se obtuvo una pérdida ponderal significativa en comparación con placebo. Las dosis de las distintas alternativas fueron de acuerdo con las aprobaciones de las autoridades regulatorias de EE.UU.: liraglutida (1.8 a 3.0 mg diariamente), naltrexona y bupropión (32/360 mg [16/180 mg, tres veces al día]), orlistat (360 mg diarios en sus dosis de prescripción [120 mg, tres veces al día] y 180 mg en su dosis de libre venta [60 mg, tres veces al día]) y por último, fentermina-topiramato (15/92 y 7.5/46 mg)⁹⁵. De igual forma, las alternativas farmacológicas mostraron lograr una pérdida ponderal significativa con adecuado perfil de seguridad.

Los fármacos antidiabéticos que han demostrado tener un mayor beneficio en cuanto a la pérdida de peso en personas que viven con diabetes son los arGLP-1 y los iSGLT-2. Una RS publicada en 2022

por Lin et al.¹⁹³ tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de los arGLP-1 y de los iSGLT-2 en pacientes con sobrepeso y obesidad con o sin diabetes. Los autores incluyeron 61 ECA con 17,281 participantes, de los cuales 35 ECA se llevaron a cabo en pacientes con sobrepeso u obesidad con DT2 y 20 ECA con sobrepeso u obesidad sin DT2. La duración promedio de los estudios fue de 12 a 72 semanas. El IMC promedio fue de 33.6 kg/m² (rango de 27.3 a 40.1 kg/m²) y la duración promedio de la diabetes de ocho años. La mayoría de los estudios se reportaron con bajo o moderado riesgo de sesgo. Los resultados del «metaanálisis en red» mostraron que los arGLP-1 lograron una mayor disminución de peso corporal comparados con placebo (-4.23 kg, IC95%: -5.27 a -3.17), seguido de los iSGLT-2 (-2.27 kg, IC95%: -4.46 a -0.08). Cuando se comparó a los arGLP-1, se observó una diferencia significativa equiparada con los iSGLT-2 (-1.96 kg; IC95%: -4.34 a 0.42). Con respecto al porcentaje de pacientes que lograron al menos un 5% de pérdida de peso, los arGLP-1 lograron una diferencia significativa en comparación con placebo (RR: 6.32, IC95%: 4.46-9.15), al igual que los iSGLT-2 (RR: 3.78, IC95%: 1.56-9.6). Con respecto a la disminución de las cifras de HbA1c, también se observó una diferencia significativa a favor de los arGLP-1 (DM: -0.88, IC95%: -1.01 a 0.74) y de los iSGLT-2 (DM: -0.49, IC95%: 0.78 a -0.02) en comparación con placebo. Los eventos adversos se presentaron en ambos grupos, iSGLT-2 (RM: 1.34, IC95%: 0.71-2.85) y arGLP-1 (1.27, IC95%: 10.4-1.55). Los resultados del «metaanálisis en red» mostraron que semaglutida 2.4 mg logró la mayor pérdida ponderal (DM: -11.5 kg, IC95%: -12.83 a -10.21, SUCRA 0.99), seguido de semaglutida 1.0 mg (DM: -5.67 kg, IC95%: -7.84 a -3.52, SUCRA 0.86), liraglutida 3.0 mg (DM: -4.46 kg, IC95%: -5.95 a -2.99, SUCRA 0.79), liraglutida 1.8 mg (DM: -3.03 kg, IC95%: -3.66 a -2.43), exenatida 10 ug (DM: -1.57 kg, IC95%: -2.25 a -1.02) y finalmente dulaglutida 1.5 mg (DM: -1.49 kg, IC95%: -2.30 a -0.59). Respecto a los iSGLT-2, la empagliflozina mostró la mayor reducción de peso en comparación con placebo (DM: -2.38 kg, IC95%: -4.05 a -0.71), dapagliflozina (DM: -2.27 kg, IC95%: -3.18 a -1.37) y por último canagliflozina (DM: -2.1 kg, IC95%: -3.69 a -0.52). Karagiannis et al.¹⁰² en una

RS recientemente publicada en 2022, incluyeron siete ECA y el metaanálisis mostró eficacia marcada en la reducción de peso, mostrando una relación dependiente de la dosis: tirzepatida 5 mg (-6.31 kg, IC95%: -4.38 a -8.25), 10 mg (-8.43 kg, IC95%: -6.77 a -10.09) y 15 mg (-9.36 kg, IC95%: -6.20 a -12.53). Respecto a la disminución de HbA1c, se encontró una disminución con tirzepatida 5 mg (-1.62%) y tirzepatida 15 mg (-2.06%). La incidencia de hipoglucemia entre las tres dosis de tirzepatida y placebo fueron similares. Respecto a los efectos gastrointestinales, estos fueron más frecuentes con tirzepatida, especialmente en la dosis de 15 mg (RM: 5.60, IC95%: 3.12-10.06), vómitos (RM: 5.50, IC95%: 2.40-12.59) y diarrea (RM: 3.31; IC95%: 1.40-7.85)¹⁰². Una RS publicada por Zaccardi et al. evaluó el efecto de los iSGLT-2 y los metaanálisis mostraron que canagliflozina 300 mg redujo la HbA1c en un 0.2% (IC95%: 0.1-0.3) frente a dapagliflozina de 10 mg y empagliflozina de 25 mg. Las dosis más altas de inhibidores tuvieron efectos similares en la reducción del peso corporal¹⁹⁴.

Pregunta 25. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la cirugía metabólica en el tratamiento de individuos con diabetes tipo 2 y obesidad?

Recomendación

Recomendamos considerar llevar a cabo la realización de cirugía metabólica en pacientes de 18 a 65 años de edad con DT2 y un IMC ≥ 35 kg/m² SC debido a los beneficios en el control metabólico, disminución del RCV, mejoría de la función renal y albuminuria y del control de la presión arterial y del perfil de lípidos. Es necesario que el paciente se someta a un apego estricto al manejo médico al menos seis meses antes de la realización del procedimiento.

Es importante que el paciente sea valorado en un centro multidisciplinario especializado de cirugía bariátrica o metabólica antes y después de la realización del procedimiento quirúrgico.

(Nivel de evidencia 1++. Grado de recomendación A. Recomendación fuerte.)

Revisión de la literatura y análisis

Los tratamientos quirúrgicos para el tratamiento de la obesidad en personas que viven con diabetes, llamados cirugía bariátrica o cirugía metabólica, han demostrado ser efectivos para lograr una disminución de peso significativa y durable. Debido a la disminución rápida de las cifras de glucemia, estos procedimientos han sido valorados para el tratamiento de la DT2. Las GPC de la ADA 2022⁴³ reiteran que hay un gran cúmulo de evidencia, la mayoría derivada de estudios abiertos y cuasiexperimentales, que sustenta el beneficio de la cirugía bariátrica en cuanto a lograr mejor control glucémico, disminuir las complicaciones microvasculares, mejorar la calidad de vida y disminuir el RCV en personas que viven con diabetes y obesidad.

Los procedimientos bariátricos se dividen en dos tipos: los gástrico-restrictivos y los gástrico-restrictivos y malabsortivos. Los dos procedimientos que más se efectúan son la gastrectomía vertical en manga (GVM) y el *bypass gástrico en Y de Roux (BGYR)*. La GVM se introdujo inicialmente como el primer paso del procedimiento de switch duodenal, pero ahora se utiliza como un procedimiento por sí mismo. Gran parte de la curvatura mayor del fondo y cuerpo gástricos se resecan, dando como resultado un estómago tubular, lo que resulta en cambios endocrinos benéficos importantes. Debido a la sencillez de la técnica y a la pérdida de peso aceptable que produce, ha ido ganando cada vez más aceptación^{192,195}. El *bypass gástrico* se introdujo en la década de los años 1970 y desde entonces se han hecho varias modificaciones a este, llegando a ser el BGYR la más realizada en la actualidad. Los procedimientos de malabsorción disminuyen la efectividad de la absorción de nutrientes al disminuir la longitud del intestino delgado capaz de descomponer los alimentos por uno de dos mecanismos. Esto se logra por medio de la derivación del área de superficie de absorción del intestino delgado o la desviación de las secreciones digestivas biliopancreáticas que facilitan la absorción. El *bypass yeyunoileal* y la derivación biliopancreática (DBP) son ejemplos de procedimientos puramente de malabsorción que dan como resultado una pérdida de peso sustancial, sin embargo se asocian a complicaciones

Tabla 11. Seguimiento postoperatorio y porcentaje de peso perdido

Procedimiento	Seguimiento postoperatorio y porcentaje de peso excesivo					
	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Toh et al.						
<i>Bypass</i> gástrico en Y de Roux	60.2%	62.1%	57.6%	50.1%	48.7%	47.7%
Gastrectomía en manga	49.7%	61.2%	56.1%	47.8%	40.8%	47.3%
Lager et al.						
<i>Bypass</i> gástrico en Y de Roux		70.8%	69.7%			
Gastrectomía en manga		55.2%	51.7%			
Khataj et al.						
<i>Bypass</i> gástrico en Y de Roux	62.7%	77.5%	80.1%			
Gastrectomía en manga	61.9%	74.8%	75.0%			
Fielo et al.						
Gastrectomía en manga		76%				64%
Inge et al.						
<i>Bypass</i> gástrico en Y de Roux						26% adolescentes 29% adultos
Peterli et al.						
<i>Bypass</i> gástrico en Y de Roux		76.6%	77.7%	73.8%		
Gastrectomía en manga		72.3%	74.7%	70.9%		
Castro et al.						
<i>Bypass</i> gástrico en Y de Roux		77.3%	81.9%			72.5%
Gastrectomía en manga		73.6%	73.6%			68.8%

Adaptada de Cohen et al., 2021¹⁹⁶.

metabólicas por malabsorción y su utilización ha caído en desuso y han sido reemplazados por otros procedimientos que adoptan mecanismos tanto restrictivos como de malabsorción. Los procedimientos que utilizan una combinación de propiedades restrictivas y malabsortivas incluyen el BGYR bien establecido y la DBP. De estos dos, el BGYR ocupa el segundo lugar después de la GVM como la cirugía bariátrica más utilizada en el mundo^{192,195}.

Una RS publicada por Chacon en 2022¹⁹⁵ tuvo como objetivo evaluar la evidencia científica sobre la eficacia de las distintas alternativas de cirugía bariátrica. Los resultados de los estudios a largo plazo (5 años de seguimiento) han demostrado una pérdida de peso consistente de hasta el 72% del porcentaje de pérdida ponderal (EWL, por sus siglas en inglés). En casi todos los estudios comparando ambos tratamientos, la GBYR

ha demostrado lograr un mayor EWL en comparación con la GVM, sin embargo ambos procedimientos han logrado disminución de peso significativa a partir de los dos meses de realizados. Los resultados a dos años de la GBYR van en un rango del 57.6 al 81.9% y de la GVM del 51.7 al 75.0%, y a cinco años, en los estudios que llegaron a ese tiempo de seguimiento, un rango del 29.0 al 72% con la GBYR y del 47.3 al 68.8% de EWL¹⁹⁵ (Tabla 11).

En cuanto a la remisión de la DT2, los resultados han sido sobresalientes con la cirugía bariátrica, reportándose remisión de la enfermedad a dos años en un rango del 63.8 al 83.6% con la GBYR y del 53.3 al 79.5% con la GVM¹⁹⁵ (Tabla 12).

Una RS publicada por Yan et al. en 2015 evaluó la eficacia de la GBYR en comparación con la terapia

Tabla 12. Seguimiento posoperatorio y remisión de diabetes tipo 2 (DT2)

Procedimiento	Seguimiento postoperatorio y porcentaje de remisión de DT2				
	6 meses	1 año	2 años	3 años	5 años
Toh et al.					
<i>Bypass</i> gástrico en Y de Roux	60.2%	86.9%			
Gastrectomía en manga	49.7%	82.2%			
Khataj et al.					
<i>Bypass</i> gástrico en Y de Roux		65.3%	63.8%		
Gastrectomía en manga		71.9%	53.3%		
Inge et al.					
<i>Bypass</i> gástrico en Y de Roux					86% adolescentes 53% adultos
Peterli et al.					
<i>Bypass</i> gástrico en Y de Roux				77%	
Gastrectomía en manga				60%	
Castro et al.					
<i>Bypass</i> gástrico en Y de Roux		83.6%	83.6%	80.3%	
Gastrectomía en manga		81.9%	79.5%	75.9%	
Schauer et al.					
<i>Bypass</i> gástrico en Y de Roux		42%		38%	29%
Gastrectomía en manga		37%		24%	23%
Mingrone et al.					
<i>Bypass</i> gástrico en Y de Roux			75%		

Adaptada de Cohen et al., 2021¹⁹⁶.

médica intensiva en personas que viven con diabetes. Los autores revisaron seis ECA que incluyeron 410 pacientes con obesidad (IMC > 30 kg/m²) y DT2 con un periodo de seguimiento de 12 a 60 meses. Los resultados muestran que la GBYR se asoció a una remisión significativa de la DT2 (RM: 76.37, IC95%: 20.70-281.73), disminución de cifras de HbA1c (DM: -1.25%, IC95%: 1.88% a -0.63%), disminución del IMC (DM: -6.54 kg/m² SC, IC95%: -9.28 a -3.80 kg/m² SC), aumento del c-HDL (DM: 9.28 mg/dl, IC95%: 6.96-11.6 mg/dl), c-LDL (DM: -12.37; IC95%: -23.97 a -0.77), sin embargo las cifras de presión diastólica (DM: -0.28 mmHg, IC95%: -1.89 a 2.45 mmHg) fueron similares entre ambos grupos¹⁹⁶.

Cummings et al.¹⁹⁷ en 2016 publicaron una RS que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la cirugía bariátrica en pacientes con IMC < 35 kg/m²

SC comparándola con cambios en el estilo de vida y terapia médica. Los autores incluyeron 11 ECA y los resultados de los metaanálisis mostraron una mayor tasa de remisión en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica (RM: 12.95, IC95%: 4.48-37.41, 329 participantes); además, cuando se comparan estos resultados con estudios publicados con pacientes que al ingreso tenían un IMC > 35 kg/m² SC y que fueron sometidos a cirugía bariátrica, no hubo diferencias significativas en las tasas de remisión entre ambos grupos (71 > 35 kg/m² SC vs. 72% < 35 kg/m² SC)¹⁹⁷. También se observó una disminución de las cifras de HbA1c a favor de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica (DM: -1.14, IC95%: -1.57 a -0.71, 602 participantes)¹⁹⁷.

Sheng et al. en 2017¹⁹⁸ publican una RS cuyo objetivo fue evaluar el beneficio a largo plazo de la

cirugía bariátrica en eventos microvasculares y macrovasculares y mortalidad en personas que viven con diabetes. Los autores incluyeron 10 estudios clínicos, solo un ECA, y los resultados de los metaanálisis mostraron que la cirugía bariátrica se asoció a una remisión de la DT2 de manera significativa (RR: 5.90, IC95% 3.75-9.28, 3,204 participantes), redujo los eventos microvasculares (RR: 0.37, IC95%: 0.30-0.46, 16,762 participantes), macrovasculares (RR: 0.52, IC95%: 0.44-0.61, 29,026 participantes) y se asoció a una disminución de la mortalidad (RR: 0.21, IC95%: 0.20-0.21, 28,605 participantes) en comparación con tratamiento médico¹⁹⁸.

Hay algunos indicadores que se ha identificado que pueden predecir un mayor éxito de la cirugía bariátrica y se asocian a una mayor tasa de remisión de la DT2, en general, pacientes de menor edad, menor tiempo de evolución de la DT2 e historia de buen control glucémico sin uso de insulina. Una mayor proporción de grasa visceral también es buen predictor de buena respuesta a la cirugía.

El desarrollo de la cirugía bariátrica, como las técnicas endoscópicas y la formación de equipos multidisciplinarios, ha permitido mejorar los aspectos de seguridad de esta. La mortalidad perioperatoria se ha reportado entre el 0.1 y el 0.5%, similar a procedimientos abdominales comunes como colecistectomía o histerectomía. Complicaciones mayores se reportan en el 2 a 6%, que también se comparan con otros procedimientos abdominales. La necesidad de reintervención puede ocurrir hasta en el 15% de los pacientes. Es importante considerar el manejo, por el equipo interdisciplinario, de las múltiples deficiencias vitamínicas y de otros elementos, anemia, osteoporosis e incluso hipoglucemias severas. Esto hace necesario un monitoreo estrecho desde el punto de vista metabólico nutricional. También se puede presentar síndrome de mala absorción que cursa con náuseas, vómitos, diarrea, fatiga y palpitations. La hipoglucemia posquirúrgica también se presenta ocasionalmente debido a una mala regulación de las hormonas que intervienen en el metabolismo de los carbohidratos, asociado esto al cambio drástico en la fisiología digestiva de absorción y vaciamiento gástrico. Esta se puede presentar de una manera tardía (más de un año de la cirugía), por lo que siempre hay que considerar esa posibilidad

en las consultas de seguimiento. El involucramiento de nutriólogos para modificar la manera, calidad y cantidad de los nutrientes en la dieta es indispensable en estos pacientes⁴³.

Pregunta 26. ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de aspirina para prevenir eventos cardiovasculares en individuos con diabetes tipo 2 comparado con placebo?

Recomendación

No recomendamos el uso de aspirina como prevención primaria de eventos cardiovasculares en personas que viven con diabetes, debido a que la evidencia no ha demostrado un beneficio claro y, por el contrario, se ha asociado a un aumento de los eventos hemorrágicos. Sin embargo se puede utilizar en pacientes con alto y muy alto RCV, a dosis de 75 a 100 mg diarios, en ausencia de contraindicaciones.

Recomendamos el uso de aspirina en dosis bajas (75 a 162 mg/día) en personas que viven con diabetes para prevención secundaria con ECVA establecida. En los pacientes que no toleran la aspirina, una alternativa puede ser el uso de clopidogrel.

(Nivel de evidencia 1+. Grado de recomendación A. Recomendación fuerte.)

Revisión de la literatura y análisis

Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo una de las principales causas de morbimortalidad en nuestro país y en todo el mundo. Las personas que viven con diabetes tienen un riesgo aumentado de presentar ECVA y eventos cardiovasculares, en comparación con pacientes que no padecen diabetes, siendo estos la principal causa de mortalidad en personas que viven con diabetes. El uso de la aspirina como antiagregante plaquetario para disminuir el riesgo de presentar eventos cardiovasculares ha sido un tema controvertido y las recomendaciones internacionales se han modificado con el transcurso del tiempo y la emergencia de nueva evidencia científica.

Kokoska et al. en 2016 publicaron una RS con metaanálisis¹⁹⁹ con la finalidad de revisar la evidencia científica que evalúa la aspirina en personas que viven con diabetes. Los autores incluyeron seis estudios con 10,117 participantes a los cuales se administró aspirina (rango de dosis de 100 a 650 mg diarios) con un seguimiento de 3.6 a 10.1 años. Los resultados mostraron que no hubo diferencia en cuanto al riesgo de mortalidad por cualquier causa en comparación con placebo (RM: 0.93, IC95%: 0.81-1.06), ni en mortalidad por causas cardiovasculares (RM: 0.94, IC95%: 0.61-1.46) o en eventos cardiovasculares: infarto del miocardio (RM: 0.87, IC95%: 0.63-1.20), EVC (RM: 0.83, IC95%: 0.60-1.15), angina (RM: 0.85, IC95%: 0.60-1.15) ni en enfermedad arterial periférica (RM: 0.86, IC95%: 0.66-1.13). No hubo tampoco un aumento en el riesgo de episodios de hemorragia y la hemorragia de cualquier tipo se presentó de manera similar en el grupo con aspirina y el grupo con placebo (RM: 2.53, IC95%: 0.77-8.34), así como de hemorragia gastrointestinal (RM: 0.90, IC95%: 0.34-2.33). Otra RS publicada por Kunutsot et al. en 2017²⁰⁰ evaluó el impacto del tratamiento con aspirina en personas que viven con diabetes sin historia de ECV. Los autores incluyeron seis ECA y cuatro estudios clínicos abiertos y los resultados del metaanálisis mostraron una disminución limítrofe, pero estadísticamente significativa, en la reducción de MACE (RR: 0.90, IC95%: 0.81-0.99) en comparación con placebo. No hubo diferencias en la reducción de infarto del miocardio (RR: 0.84, IC95%: 0.64-1.11), enfermedad coronaria (RR: 0.98, IC95%: 0.79-1.21), EVC (RR: 0.86, IC95%: 0.69-1.08). De igual forma, no hubo diferencia con otros desenlaces secundarios evaluados, como EVC fatal, EVC no fatal, EVC isquémica, EVC hemorrágica, ECV, revascularización, angina, isquemia transitoria y muerte súbita por enfermedad coronaria²⁰⁰.

Las GPC de la ESC/EASD 2019⁷ hacen énfasis en que la evidencia en prevención primaria en personas que viven con diabetes no ha podido demostrar un beneficio claro del tratamiento con aspirina y sí ha habido un aumento en los eventos hemorrágicos. La falta de disminución del riesgo de eventos cardiovasculares ha sido similar, tanto en hombres y mujeres, mostrándose un aumento del riesgo de EVC en mujeres y de infarto del miocardio en hombres.

El estudio ASCEND (*A Study of Cardiovascular Events in Diabetes trial*), que reclutó a 15,480 personas que viven con diabetes sin ECVA que recibieron aspirina 100 mg/día, mostró una discreta diferencia a favor de aspirina en la disminución de eventos cardiovasculares (RR: 0.88, IC95%: 0.79-0.97), pero también del riesgo de sangrado (RR: 1.29, IC95%: 1.09-1.52), siendo estos más frecuentes en el tracto digestivo. Las recomendaciones de esta GPC sobre el uso de aspirina es en pacientes con alto y muy alto RCV, a dosis de 75 a 100 mg diarios, en ausencia de contraindicaciones. En personas que viven con diabetes y riesgo moderado o bajo, no se recomienda el uso de aspirina. Es importante considerar el uso de inhibidores de la bomba de protones en pacientes en los cuales se iniciará tratamiento con aspirina⁷.

Respecto a la prevención secundaria, las mismas GPC ESC/EASD 2013 y posteriormente actualizadas en 2019^{7,201} se refieren a que la aspirina es efectiva en pacientes con ECVA establecida, con o sin DT2 de base. Los ECA han reportado eficacia de aproximadamente un 25% en la disminución de eventos vasculares mayores.

Por su parte, las GPC ADA 2021 para el manejo de enfermedades cardiovasculares en personas que viven con diabetes²⁰² recomiendan la administración de aspirina (75 a 162 mg/día) como una estrategia de prevención primaria en personas con diabetes que tienen un mayor RCV, después de una discusión exhaustiva con el paciente sobre los beneficios frente al aumento comparable del riesgo de sangrado. Los resultados de los estudios ASCEND, ARRIVE (*Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events trial*) y ASPREE (*Aspirin in Reducing Events in the Elderly trial*) establecen que la aspirina parece tener un impacto modesto en la disminución de los eventos vasculares isquémicos, especialmente el riesgo de ECVA. Sin embargo hay que considerar el principal efecto secundario, que es la hemorragia gastrointestinal (5 por 1,000 por año en el entorno del mundo real). Establecen también que los hombres y las mujeres de 50 años o más con diabetes y un factor de riesgo de ECVA adicional, como antecedentes familiares, presión arterial alta, colesterol alto, tabaquismo, enfermedad renal crónica y que no tienen un mayor riesgo de sangrado (edad avanzada, anemia o enfermedad renal) tienen más

Tabla 13. Evaluación de síndrome de fragilidad en DT2

Deterioro de salud	Moderado	Grave
Características del paciente	<ul style="list-style-type: none"> - < 2 enfermedades crónicas además de la diabetes y/o - Deterioro cognitivo moderado o demencia leve - Necesita ayuda en la vida diaria 	Cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad terminal - Demencia moderada o más avanzada - Dependiente por completo para actividades de la vida diaria
Metas con fármacos de bajo riesgo de hipoglucemia	<ul style="list-style-type: none"> - Ayuno 90 a 150 mg/dl - Antes de dormir 100 a 180 mg/dl - HbA1c < 8% 	<ul style="list-style-type: none"> - Ayuno 100 a 180 mg/dl - Antes de dormir 110 a 200 mg/dl - HbA1c < 8.5%
Metas con fármacos que producen hipoglucemia	<ul style="list-style-type: none"> - Ayuno 100 a 150 mg/dl - Antes de dormir 150 a 180 mg/dl - HbA1c > 7.5-8% 	<ul style="list-style-type: none"> - Ayuno 100 a 180 mg/dl - Antes de dormir 150 a 200 mg/dl - HbA1c > 8 a < 8.5%

Adaptada de American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022²⁰⁴ y Garnica-Cuéllar et al. 2020²¹⁰.

probabilidades de beneficiarse del uso de dosis bajas de aspirina para la prevención primaria. En relación con la prevención secundaria, la ADA 2021 recomienda el uso de aspirina en dosis bajas (75 a 162 mg/día) para la prevención secundaria en personas con antecedentes de ECV. Para aquellos que no pueden tomar aspirina, se puede usar clopidogrel (75 mg/día)²⁰².

Pregunta 27. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los distintos antidiabéticos orales en personas que viven con diabetes tipo 2 de 65 a 74 y mayores a 75 años de edad?

Recomendación

Sugerimos en personas que viven con diabetes mayores de 65 años de edad llevar a cabo una evaluación geriátrica integral con la escala de Fried o la escala de Frail. Es importante evaluar el estado cognitivo y físico del paciente, así como la presencia de comorbilidades y complicaciones propias de esta población para establecer el deterioro de salud, y así generar la meta y el esquema de tratamiento adecuados.

Favor de consultar el cuadro de evaluación de síndrome de fragilidad (Tabla 13) y el algoritmo de tratamiento para adultos mayores (Fig. 12).

(Nivel de evidencia 1+. Grado de recomendación A. Recomendación fuerte.)

Revisión de la literatura y análisis

La población de adultos mayores es particularmente susceptible a padecer DT2. Se calcula que al menos un cuarto de la población mayor de 65 años tiene diabetes y la mitad tiene prediabetes. La población mayor de 65 años es particularmente susceptible a muerte prematura, complicaciones, comorbilidades y problemas funcionales a múltiples niveles. También su capacidad para adherirse al tratamiento y monitorear su estado de salud se ve afectada por la disminución de las habilidades cognitivas asociadas a esta edad²⁰³.

Las GPC de la ADA 2022²⁰³ para el manejo de la población mayor recomiendan en todos los casos la detección oportuna de afectación cognitiva o demencia de manera regular. Esta población también es más susceptible de presentar episodios de hipoglucemia, explicados por la deficiencia en insulina que los lleva al uso de insulinas y a la disminución de la función renal. Es sumamente importante implementar estrategias que disminuyan el riesgo de estas, como que el paciente no lleve un horario estricto de alimentación o repita de manera inadvertida la dosis de sus medicamentos. Los ajustes de las dosis de medicamentos deben ir encaminados a disminuir el riesgo de hipoglucemia. Por ello, no se recomienda establecer metas de cifras de HbA1c por debajo del 6.0%, ya que como se demostró en los estudios ACCORD y VADT, estos esquemas aumentan de manera significativa el riesgo de hipoglucemia en esta

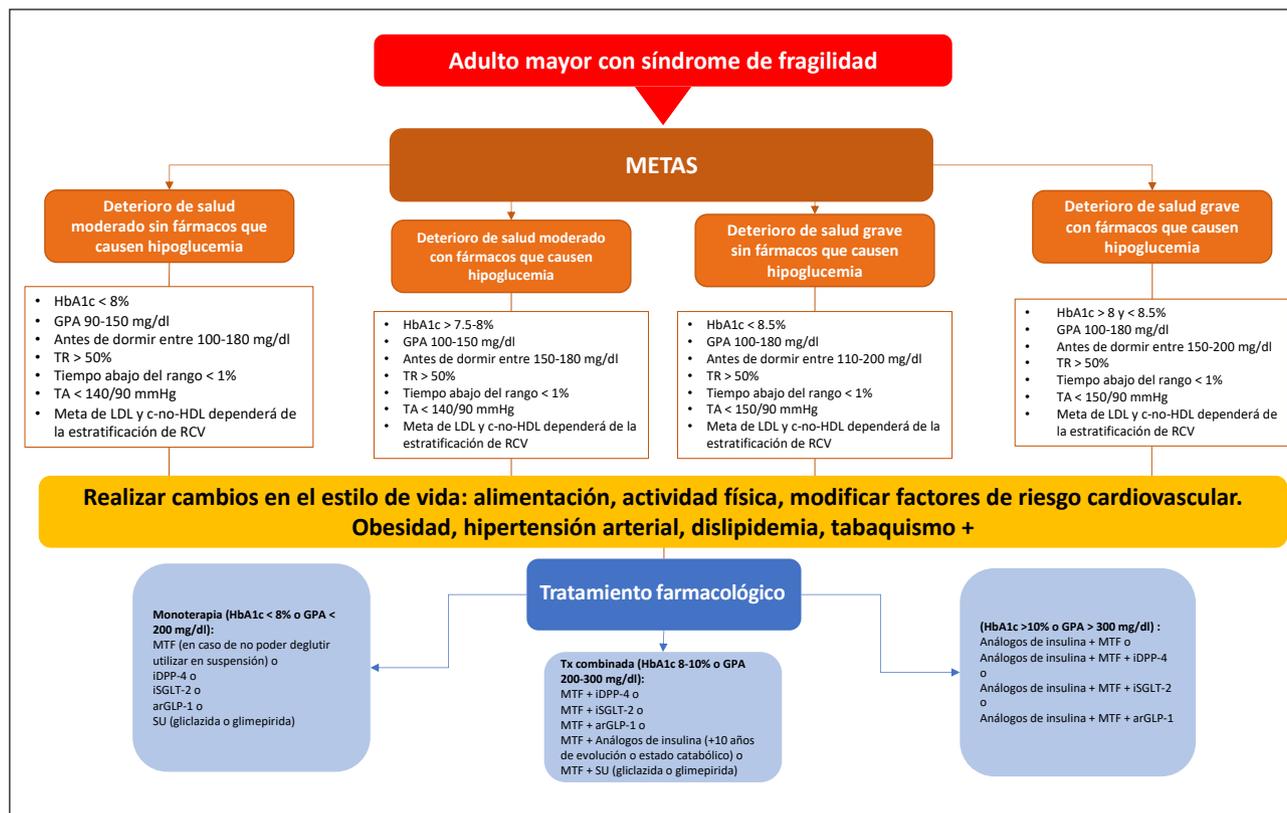


Figura 12. Algoritmo de tratamiento para adultos mayores (adaptada de American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022²⁰³; ElSayed et al., 2023²⁰⁸, y Garnica-Cuéllar et al., 2020²⁰⁹). arGLP-1: agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1; c-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; c-no HDL: colesterol no vinculado a lipoproteínas de alta densidad; GPA: glucosa plasmática en ayuno; HbA1c: hemoglobina glucosilada; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2; MTF: metformina; RCV: riesgo cardiovascular; SU: sulfonilurea; TA: tensión arterial; TR: tiempo en rango.

población de pacientes²⁰³. En pacientes sin comorbilidades y función cognitiva intacta, las GPC de la ADA 2022 recomiendan establecer metas de HbA1c del 7.0 al 7.5%, mientras que los pacientes con comorbilidades y alteraciones cognitivas es preferible establecer metas de HbA1c del 8.0%. La búsqueda de comorbilidades y otras complicaciones se hace más importante en estos pacientes también. Las intervenciones en el estilo de vida deben ir encaminadas a asegurar la ingesta proteica, establecer rutinas de ejercicio de manera regular y segura y, en pacientes con obesidad, la disminución de peso de manera sensible. Se ha demostrado que una pérdida ponderal de al menos un 10% disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares²⁰³.

Respecto al manejo farmacológico en esta población, las GPC de la ADA 2022 para adultos mayores establecen que la metformina sigue siendo la primera línea

de tratamiento por su adecuado perfil de seguridad, bajo riesgo de hipoglucemia y uso seguro incluso en pacientes con nefropatía moderada. Sin embargo no se puede usar en pacientes con nefropatía avanzada (< 30 ml/min/1.73 m²) y se debe usar con precaución en insuficiencia hepática e insuficiencia cardiaca. También hay que considerar los efectos secundarios gastrointestinales que pueden ser problemáticos para algunos pacientes mayores, así como la posible deficiencia de vitamina B12. Por su parte, el uso de TZD debe llevarse a cabo con cautela en pacientes con riesgo de insuficiencia cardiaca, osteoporosis, caídas y edema macular, así como aquellos en manejo con insulinas. El uso de secretagogos de insulina, como las SU, debe hacerse con mucha precaución debido al potencial de episodios de hipoglucemia. Las SU de segunda generación de corta acción que no tienen metabolitos activos tienen menor riesgo de

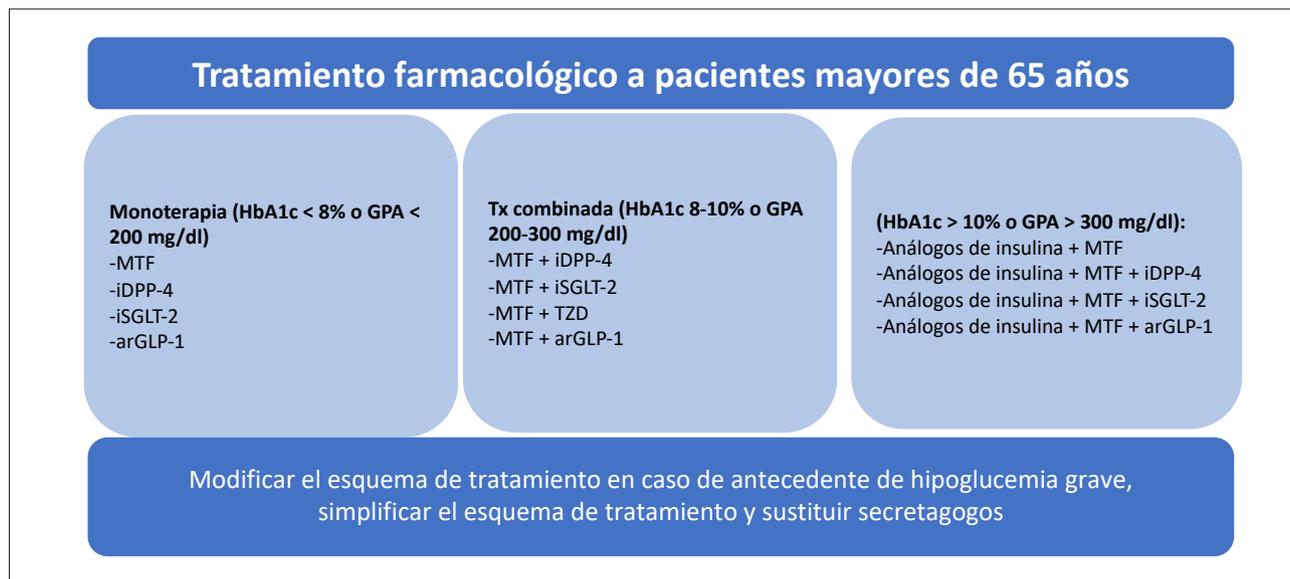


Figura 13. Tratamiento farmacológico en pacientes mayores de 65 años (adaptada de American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022⁴⁷ y Grunberger et al., 2021¹³⁹). arGLP-1: agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1; HbA1c: hemoglobina glucosilada; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2; MTF: metformina; SU: sulfonilurea; Tx: terapia; TZD: tiazolidinedionas.

hipoglucemia. La gliclazida es la SU con menor riesgo de episodios de hipoglucemia (1.4% de todos los pacientes con cifras menores a 56 mg/dl) y también es muy importante hacer un monitoreo estrecho de la dosificación y de las cifras de glucosa capilar²⁰⁴.

Para los pacientes que sean mayores de 65 años con o sin diagnóstico de fragilidad, se debe tener en cuenta su larga historia médica, la mayoría teniendo múltiples comorbilidades o factores de riesgo que pueden empeorar su condición. En caso de tener un paciente en estas edades consultar la figura 13^{47,139}.

Los iDPP-4 tienen menor riesgo de hipoglucemias y un buen perfil de seguridad en general, sin embargo no se ha demostrado un beneficio cardiovascular en estos pacientes. Por otro lado, los arGLP-1 han demostrado brindar beneficios cardiovasculares en pacientes con ECVA establecida y en aquellos pacientes con RCV alto. La evidencia de ECA ha demostrado que los arGLP-1 disminuyen el riesgo de distintos desenlaces cardiovasculares tanto en pacientes menores de 65 años como en pacientes mayores de esta edad. Sin embargo, hay que considerar las barreras potenciales en su uso en esta población, como es la necesidad de ser administrados de manera parenteral en la mayoría de ellos, y

también sus posibles eventos adversos gastrointestinales. Análisis *post-hoc* de estudios cardiovasculares que evaluaron arGLP-1 han demostrado que esos beneficios cardiovasculares se extienden a todos los rangos de edad, incluso en pacientes mayores de 75 años. Su dosis se puede ajustar en pacientes con nefropatía²⁰⁴.

Los iSGLT-2, por su parte, se administran por vía oral, lo que facilita su administración en pacientes mayores, y también han demostrado proveer beneficios cardiovasculares, incluso en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad renal. Estos beneficios son aún más marcados en adultos mayores²⁰³. Hasta el 40% de los participantes de los estudios EMPA-REG (empagliflozina) y CANVAS (canagliflozina) fueron mayores de 65 años de edad y tuvieron los mismos beneficios cardiovasculares que los menores a esa edad. El efecto nefroprotector de los iSGLT-2 permite que algunos de ellos (canagliflozina) puedan ser usados incluso cuando hay un TFG > 30 ml/min/1.73 m². Sin embargo hay que usarlos con precaución en pacientes con síndrome de fragilidad²⁰⁴.

El uso de terapia con insulina también requiere que el paciente mayor conserve la capacidad para

Tabla 14. Tratamientos farmacológicos para pacientes con enfermedad renal crónica

TFG < 30 ml/min con HbA1c > 10% o GPA > 300 mg/dl	TFG < 30 ml/min con HbA1c 8 a 10% o GPA 200-300 mg/dl	TFG < 30 ml/min con HbA1c < 8 % o GPA 200 mg/dl	TFG 30 a < 60 ml/min con HbA1c > 10% o GPA > 300 mg/dl	TFG 30 a < 60 ml/min con HbA1c 8-10% o GPA 200-300 mg/dl	TFG 30 a < 60 ml/min con HbA1c < 8% o GPA < 200 mg/dl
<ul style="list-style-type: none"> - Insulina basal + arGLP-1 o - Insulina basal + iDPP-4 	Monoterapia: <ul style="list-style-type: none"> - Insulina basal (0.1 a 0.15 UI/kg) o - Terapia combinada: <ul style="list-style-type: none"> - Insulina basal (0.1 a 0.15 UI/kg) + arGLP-1 o - Insulina basal (0.1 a 0.15 UI/kg) + iDPP-4 	Monoterapia: <ul style="list-style-type: none"> - Insulina basal o - arGLP-1 o - iDPP-4 	<ul style="list-style-type: none"> - Insulina basal (0.1 a 0.15 UI/kg) + iSGLT-2 + MTF o - Insulina basal (0.1 a 0.15 UI/kg) + iSGLT-2 + arGLP-1 o - Insulina basal (0.1 a 0.15 UI/kg) + iSGLT-2 + iDPP-4 	Terapia combinada: <ul style="list-style-type: none"> - MTF + iSGLT-2 o - MTF + arGLP-1 o - iSGLT-2 + arGLP-1 o - iSGLT-2 + iDPP-4 o - MTF + iDPP-4 (ajustar dosis) - Evitar SU y TZD 	Monoterapia: <ul style="list-style-type: none"> - iSGLT-2 o - arGLP-1 o - MTF o - iDPP-4 (ajustar dosis menos linagliptina y gemigliptina) - SU con bajo riesgo de hipoglucemia (gliclazida en caso de 60 a > 30 ml/min o - glimepirida en caso de > 45 ml/min)

arGLP-1: agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1; GPA: glucosa plasmática en ayunas; HbA1c: hemoglobina glucosilada; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2; MTF: metformina; SU: sulfonilureas; TFG: tasa de filtrado glomerular; TZD: tiazolidinedionas.

Adaptada de American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022⁴⁷ y Grunberger et al, 2021¹³⁹.

administrar el medicamento de manera parenteral o, en su defecto, contar con un cuidador que lo pueda realizar. Es importante efectuar el ajuste de la dosis para evitar, en medida de lo posible, episodios de hipoglucemia. El uso de esquemas de insulina basal una vez al día es una opción razonable en pacientes mayores, siendo los análogos de larga acción una opción que provee menor riesgo de hipoglucemia. Los esquemas de múltiples aplicaciones de insulina no son convenientes en población de adultos mayores²⁰³. En pacientes mayores a los 75 años o con síndrome de fragilidad, el uso de insulina o su intensificación solo está recomendado cuando todas las demás terapias antidiabéticas han fallado. El manejo con insulina basal puede controlar de manera efectiva un estado de hiperglucemia que puede ser difícil controlar con medicamentos orales. Es recomendable combinar la insulina con

otros agentes antidiabéticos orales que no se asocian a hipoglucemia. En aquellos pacientes de avanzada edad, el efecto de ganancia de peso de las insulinas puede ser deseable, sobre todo en aquellos pacientes con sarcopenia o síndrome de fragilidad y, en algunas ocasiones, es el único tratamiento que puede ser usado en estos pacientes con enfermedad renal o hepática avanzadas²⁰⁴.

El síndrome de fragilidad fue definido por Fried como la pérdida de masa corporal y de fuerza muscular, inactividad física, disminución de la velocidad al caminar y sensación de estar exhaustos. La presencia de tres o más de estas características hace el diagnóstico²⁰⁴.

La prevalencia del síndrome de fragilidad se incrementa con la edad, del 7% de los pacientes de 65 a 69 años hasta el 25% en pacientes mayores de 80

años de edad. En adultos mayores con diabetes, el desarrollo de síndrome de fragilidad se acelera en comparación con adultos mayores sin diabetes. La asociación de DT2 con síndrome de fragilidad produce un incremento de complicaciones, hospitalizaciones y una aceleración del declive funcional y es, por sí solo, un factor de riesgo para muerte en adultos mayores²⁰⁴. El estudio MID-FRAIL demostró que la implementación de una estrategia de nutrición especializada, ejercicio físico y tratamiento farmacológico integral logró disminuir los episodios de hipoglucemia y el número de hospitalizaciones, y mejoró la función cognitiva. Las metas de tratamiento en estos pacientes cada vez se proponen como menos estrictas y la tendencia actual es establecer metas del 7.5 al 8.5% de HbA1c en pacientes mayores de 75 años con síndrome de fragilidad, considerando una expectativa de vida reducida, en la que metas estrictas no darán beneficios tangibles y sí pueden afectar la calidad de vida de estos pacientes²⁰⁴.

Para pacientes mayores de 65 años de edad con o sin fragilidad y diagnóstico de enfermedad renal crónica, se recomienda seguir un esquema de tratamiento dependiendo de la tasa de filtrado glomerular en donde el paciente se encuentre (Tabla 14)^{47,139}.

La sarcopenia se define como la pérdida de masa muscular asociada a la edad y es un componente importante del síndrome de fragilidad y se asocia a un riesgo incrementado de caídas, hipoglucemia, hospitalizaciones y mortalidad. La pérdida de masa corporal ocurre a un ritmo del 1 al 2% cada año a partir de los 50 años de edad, el 3% después de los 60 años y se incrementa después de los 70 años. En personas de edad avanzada con DT2 esto es aún más acelerado. El estado inflamatorio y de alteraciones endocrinas tienen un papel importante en el estado de resistencia a la insulina que favorece la pérdida de tejido muscular²⁰⁴.

Una RS publicada por Bollig et al. en 2020²⁰⁵, que tuvo como objetivo evaluar las terapias en pacientes con síndrome de fragilidad, reportó solamente un estudio clínico controlado y cinco estudios no controlados con alto riesgo de sesgo. Los resultados muestran que el tratamiento sin insulinas en comparación con el manejo con insulinas se asoció a una mejoría en la función cardiovascular en

personas que viven con diabetes y ECVA establecida y una disminución en las caídas en mujeres con síndrome de fragilidad. Mientras que las metas menores del 7% de HbA1c se asociaron con mejor mantenimiento de la función física en pacientes mayores que viven de manera independiente, metas del 9.0 al 9.0% de HbA1c se asociaron a menor riesgo de muerte y declive funcional en personas mayores que viven con diabetes que necesitan asistencia especializada²⁰⁵. Otras RS han reportado hallazgos similares^{204,206,207}.

ACTUALIZACIÓN

Se planea la actualización de la guía de práctica clínica para incorporar nueva evidencia científica a las recomendaciones en un periodo de tres a cuatro años.

INFORMACIÓN IMPORTANTE

Esta guía de práctica clínica y los documentos que sean publicados con base en ella representan herramientas originadas por el consenso de expertos clínicos acerca de las terapias y toma de decisiones vigentes para el diagnóstico y tratamiento en pacientes adultos con diabetes tipo 2.

Este documento ha sido publicado para que los especialistas consideren las recomendaciones clínicas y las incorporen en la toma de decisiones de su práctica clínica cotidiana. Sin embargo, estas recomendaciones no se encuentran por arriba del criterio clínico independiente de cada médico y de las condiciones individuales de cada paciente.

FINANCIAMIENTO

JLMB, BBMV, MAFM, LVH, ALRL, FRM, MRV recibieron honorarios como parte del grupo metodológico independiente.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

El material suplementario está disponible en DOI: 10.24875/RME.M23000030. Estos datos son proporcionados por el autor de correspondencia y publicados *online* para el beneficio del lector. El contenido del material complementario es responsabilidad exclusiva de los autores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline, No. 28 [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 29 de junio de 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553486/>
2. World Health Organization. Global report on diabetes [Internet]. World Health Organization; 2016. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf
3. Shamah LT, Cuevas NL, Romero MM, Gaona PEB, Gómez ALM, Mendoza AL, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19. Resultados Nacionales [Internet]. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2020. Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/informes.php> ISBN 978-607-511-205-3
4. Basto-Abreu AC, López-Olmedo N, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, de la Cruz-Góngora VV, Rivera-Dommarco J, et al. Prevalence of diabetes and glycemic control in Mexico: national results from 2018 and 2020. *Salud Publica Mex.* 2021;63(6, Nov-Dic):725-33.
5. Barraza-Lloréns M, Guajardo-Barrón V, Picó J, García R, Hernández C, Mora F, et al. Carga económica de la diabetes mellitus en México, 2013. México, D.F.: Funsalud; 2015.
6. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev.* 2013;93(1):137-88.
7. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323.
8. Barrón-Barrón F, Guzmán-De Alba E, Alatorre-Alexander J, Aldaco-Sarvinder F, Bautista-Aragón Y, Blake-Cerda M, et al. Guía de Práctica Clínica Nacional para el manejo del cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios tempranos, localmente avanzados y metastásicos. *Salud Publica Mex.* 2019;61(3):359-414.
9. García G, Bergna M, Vásquez JC, Cano Salas MC, Miguel JL, Celis Preciado C, et al. Severe asthma: adding new evidence - Latin American Thoracic Society. *ERJ Open Res* [Internet]. 2021;7(1):00318-2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00318-2020>
10. Rincón-Pérez C, Larenas-Linnemann D, Figueroa-Morales MA, Luna-Pech J, García-Hidalgo L, Macías-Weinmann A, et al. Mexican consensus on the diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adolescents and adults. *Rev Alerg Mex.* 2018;65(Suppl 2):s8-s88.
11. Vázquez-García JC, Hernández-Zenteno R de J, Pérez-Padilla JR, Cano-Salas M del C, Fernández-Vega M, Salas-Hernández J, et al. Guía de Práctica Clínica Mexicana para el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Guía mexicana de EPOC, 2020. *Neumol Cir Torax.* 2019;78(51):4-76.
12. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2016. *Endocr Pract.* 2016; 22(September):1-42.
13. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update Executive Summary. *Endocr Pract.* 2020;26(5):564-70.
14. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2014;25(10):2359-81.
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures [Internet]. Sign; 2015. Disponible en: <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/management-of-osteoporosis-and-the-prevention-of-fragility-fractures/>
16. National Institute for Health and Care Excellence. Osteoporosis: assessing the risk of fragility fractures [Internet]. Londres: National Institute for Health and Care Excellence; 8 de agosto de 2012 [última actualización: 7 de febrero de 2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg146>
17. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 2019;104(3):235-8.
18. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, Jankowski LG, Lewiecki EM, Morse LR, et al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom.* 2019;22(4):453-71.
19. Practice R, No B. Practice bulletin No. 129: Osteoporosis. *Obstet Gynecol.* 2012;120(3):718-34.
20. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1595-622.
21. Mendoza N, Sánchez-Borrego R, Villero J, Baró F, Calaf J, Cancelo MJ, et al. 2013 Up-date of the consensus statement of the Spanish Menopause Society on postmenopausal osteoporosis. *Maturitas.* 2013;76(1):99-107.
22. Bate L, Hutchinson A, Underhill J, Maskrey N. How clinical decisions are made. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(4):614-20.

23. Montaña-Velázquez BB, Figueroa-Morales MA. Fundamentos de la medicina basada en evidencias (MBE). Documento de la serie MBE, 1 de 3. *Gac Mex Oncol.* 2014;13(5):274-7.
24. González-Garay AG, Mayorga-Butrón JL, Ochoa-Carrillo FJ. Revisiones sistemáticas de la literatura, la piedra angular de la medicina basada en evidencia. Documento de la serie Medicina basada en evidencia, 2 de 3. *Gac Mex Oncol.* 2015;14(2):103-6.
25. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: Developing guidelines. *Br Med J.* 1999;318(7183):593-6.
26. Shekelle P, Woolf S, Grimshaw JM, Schünemann HJ, Eccles MP. Developing clinical practice guidelines: reviewing, reporting, and publishing guidelines; updating guidelines; and the emerging issues of enhancing guideline implementability and accounting for comorbid conditions in guideline development. *Implement Sci.* 2012;7(1):1-7.
27. Mayorga J, Velasco L, Ochoa F. Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia, cerrando la brecha entre el conocimiento científico y la toma de decisiones clínicas. Documento de la serie MBE, 3 de 3. *Gac Mex Oncol.* 2015;6(6):329-34.
28. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines; Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E, editores. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
29. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *A Guideline Developer's Handbook.* Edinburgh, Scotland: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2015.
30. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithof K. The AGREE reporting checklist: A tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ.* 2016;352:i1152.
31. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
32. Tao H, Yang L, Ping A, Quan L, Yang X, Zhang Y, et al. Interpretation of AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomized or non-randomized studies of healthcare interventions. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine.* 2018;18(1):101-8.
33. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg.* 2014;12(12):1495-9.
34. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD 2015: An updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *Clin Chem.* 2015;61(12):1446-52.
35. Jović F, Jović A, Rajković V. A contribution to the investigation of algebraic model structures in qualitative space [Internet]. MIPRO 2006 - 29th International Convention Proceedings: Computers in Technical Systems and Intelligent Systems; 2006. Disponible en: http://www.zemris.hr/~ajovic/articles/08_CTS_1129_MIPRO06.pdf
36. Whittle JG, Grant AA, Sarll DW, Worthington HV. The Delphi technique: its use in dental health services research assessed in a study to improve care for elderly mentally ill patients. *Community Dent Health.* 1987;4(3):205-14.
37. Brown BB. Delphi Process: A methodology used for the elicitation of opinions of experts [Internet]. Santa Monica, California: The Rand Corporation; 1968. Disponible en: <https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/papers/2006/P3925.pdf>
38. Brouwers MC, Vukmirovic M, Spithoff K, Makarski J. Understanding optimal approaches to patient and caregiver engagement in the development of cancer practice guidelines: A mixed methods study. *BMC Health Serv Res.* 2017;17(1):186.
39. Ismail L, Materwala H, Al Kaabi J. Association of risk factors with type 2 diabetes: A systematic review. *Comput Struct Biotechnol J.* 2021;19:1759-85.
40. Mokgalaboni K, Dlodla PV, Nyambuya TM, Yakobi SH, Mxinwa V, Nkambule BB. Monocyte-mediated inflammation and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of pre-clinical and clinical studies. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2020;9:204800401990074.
41. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PLoS One.* 2018;13(3):e0194127.
42. Prebtani APH, Bajaj HS, Goldenberg R, Mullan Y. Reducing the Risk of Developing Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes.* 2018;42:20-6.
43. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S113-S124.
44. Barry E, Roberts S, Oke J, Vijayaraghavan S, Normansell R, Greenhalgh T. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ.* 2017;356:i6538.
45. Ekoe JM, Goldenberg R, Katz P. Screening for Diabetes in Adults Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes.* 2018;42:S109-S114.
46. Siu AL. Screening for abnormal blood glucose and type 2 diabetes mellitus: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2015;163(11):861-8.
47. American Diabetes Association Professional Practice Committee 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl):17-38.
48. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KMK, et al. A1C level and future risk of diabetes: A systematic review. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1665-73.
49. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Can J Diabetes.* 2018;42:S10-S15.
50. Danesh J, Erqou S, Walker M, Thompson SG, Tipping R, Ford C, et al. The emerging risk factors collaboration: Analysis of individual data on lipid, inflammatory and other markers in over 1.1 million participants in 104 prospective studies of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol.* 2007;22(12):839-69.
51. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate and hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation [Internet]. World Health Organization; 2006. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43588>
52. World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation. Ginebra: World Health Organization; 2011.
53. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract.* 2017;23(April):1-87.
54. Kaur G, Lakshmi PVM, Rastogi A, Bhansali A, Jain S, Teerawattananon Y, et al. Diagnostic accuracy of tests for type 2 diabetes and prediabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(11 November):42-59.
55. 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.
56. Bennett CM, Guo M, Dharmage SC. HbA1c as a screening tool for detection of Type 2 diabetes: A systematic review. *Diabet Med.* 2007;24(4):333-43.
57. Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Hirasawa R, Yachi Y, Yoshizawa S, et al. Use of high-normal levels of haemoglobin A1C and fasting plasma glucose for diabetes screening and for prediction: A meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013;29(8):680-92.
58. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Karen Lau KH, MacLeod J, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: A consensus report. *Diabetes Care.* 2019;42(5):731-54.
59. Nathan DM, Barrett-Connor E, Crandall JP, Edelstein SL, Goldberg RB, Horton ES, et al. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: The Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(11):866-75.
60. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayer-Davis EJ, Wylie-Rosett J, et al. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: A systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care.* 2012;35(2):434-45.
61. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets. *Ann Intern Med.* 2014;161(2):157.
62. Wang Q, Xia W, Zhao Z, Zhang H. Effects comparison between low glycemic index diets and high glycemic index diets on HbA1c and fructosamine for patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes.* 2015;9(5):362-9.
63. Sainsbury E, Kizirian NV, Partridge SR, Gill T, Colagiuri S, Gibson AA. Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;139:239-52.
64. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Kuijpers T, Pijl H. Effects of low-carbohydrate- compared with low-fat-diet interventions on metabolic control in people with type 2 diabetes: A systematic review including GRADE assessments. *Am J Clin Nutr.* 2018;108(2):300-31.

65. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000354.
66. Hooper L, Martin N, Jimoh OF, Kirk C, Foster E, Abdelhamid AS. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):CD011737.
67. Huo R, Du T, Xu Y, Xu W, Chen X, Sun K, et al. Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: A meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(11):1200-8.
68. Qian F, Korat AA, Malik V, Hu FB. Metabolic effects of monounsaturated fatty acid-enriched diets compared with carbohydrate or polyunsaturated fatty acid-enriched diets in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2016;39(8):1448-57.
69. Churuangasuk C, Hall J, Reynolds A, Griffin SJ, Combet E, Lean MEJ. Diets for weight management in adults with type 2 diabetes: an umbrella review of published meta-analyses and systematic review of trials of diets for diabetes remission. *Diabetologia*. 2022;65(1):14-36.
70. Sievenpiper JL, Chan CB, Dworatzek PD, Freeze C, Williams SL. Nutrition therapy. *Can J Diabetes*. 2018;42:564-79.
71. World Health Organization. Global Action plan on physical activity 2018-2030: more active people for a healthy world. Ginebra: World Health Organization; 2018.
72. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022; 45(January):S60-S82.
73. Caverro-Redondo I, Peleteiro B, Álvarez-Bueno C, Artero EG, Garrido-Miguel M, Martínez-Vizcaíno V. The effect of physical activity interventions on glycosylated haemoglobin (HbA1c) in non-diabetic populations: A systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2018;48(5):1151-64.
74. Jadhav RA, Hazari A, Monterio A, Kumar S, Maiya AG. Effect of physical activity intervention in prediabetes: A systematic review with meta-analysis. *J Phys Act Health*. 2017;14(9):745-55.
75. Hemmingsen B, Gimenez-Perez G, Mauricio D, Roqué i Figuls M, Metzendorf MI, 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*. 2017;2017(12):CD003054.
76. Cronin O, Keohane D, Molloy M, Shanahan F. The effect of exercise interventions on inflammatory biomarkers in healthy, physically inactive subjects: a systematic review. *QJM*. 2017;110(10):629-37.
77. Janssen SM, Connelly DM. The effects of exercise interventions on physical function tests and glycemic control in adults with type 2 diabetes: A systematic review. *J Bodyw Mov Ther*. 2021;28:283-93.
78. Boniol M, Dragomir M, Autier P, Boyle P. Physical activity and change in fasting glucose and HbA1c: a quantitative meta-analysis of randomized trials. *Acta Diabetol*. 2017;54(11):983-91.
79. Wahid A, Manek N, Nichols M, Kelly P, Foster C, Webster P, et al. Quantifying the association between physical activity and cardiovascular disease and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9):e002495.
80. Leiva-Valderrama JM, Montes-De-Oca-García A, Opazo-Díaz E, Ponce-González JG, Molina-Torres G, Velázquez-Díaz D, et al. Effects of high-intensity interval training on inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes. A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(23):1-19.
81. Podolski N, Brixius K, Predel HG, Brinkmann C. Effects of regular physical activity on the cognitive performance of type 2 diabetic patients: A systematic review. *Metab Syndr Relat Disord*. 2017;15(10):481-93.
82. Wibowo RA, Nurámalia R, Nurrahma HA, Oktariani E, Setiawan J, Icanervilla AV, et al. The effect of yoga on health-related fitness among patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. 2022;19(7):4199.
83. Jansson AK, Chan LX, Lubans DR, Duncan MJ, Plotnikoff RC. Effect of resistance training on HbA1c in adults with type 2 diabetes mellitus and the moderating effect of changes in muscular strength: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022;10(2):e002595.
84. Pan A, Wang Y, Mohammad T, Hu F, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;12(3):958-67.
85. Lindson N, Klemperer E, Hong B, Ordóñez-Mena JM, Aveyard P. Smoking reduction interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):CD013183.
86. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3(3):CD008286.
87. Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Ordóñez-Mena JM, Fanshawe TR, Lindson N, Freeman SC, et al. Behavioural interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;1:CD013229.
88. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(5):CD009329.
89. Kelly JF, Humphreys K, Ferri M. Alcoholics Anonymous and other 12-step programs for alcohol use disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3(3):CD012880.
90. Gummesson A, Nyman E, Knutsson M, Karpefors M. Effect of weight reduction on glycated haemoglobin in weight loss trials in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(9):1295-305.
91. Strelitz J, Lawlor ER, Wu Y, Estlin A, Nandakumar G, Ahern AL, et al. Association between weight change and incidence of cardiovascular disease events and mortality among adults with type 2 diabetes: a systematic review of observational studies and behavioural intervention trials. *Diabetologia*. 2022;65(3):424-39.
92. Lipscombe L, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, MacCallum L, Shah BR, et al. Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults: 2020 Update. *Can J Diabetes*. 2020;44(7):575-91.
93. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;315(22):2424-34.
94. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2005(1):CD004096.
95. LeBlanc ES, Patnode CD, Webber EM, Redmond N, Rushkin M, O'Connor EA. Behavioural and pharmacotherapy weight loss interventions to prevent obesity-related morbidity and mortality in adults updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA*. 2018;320(11):1172-91.
96. Onakpoya IJ, Collins DRJ, Bobrovitz NJH, Aronson JK, Heneghan CJ. Benefits and harms in pivotal trials of oral centrally acting antiobesity medicines: A systematic review and meta-analysis. *Obesity*. 2018;26(3): 513-21.
97. Xia L, Shen T, Dong W, Su F, Wang J, Wang Q, et al. Comparative efficacy and safety of 8 GLP-1RAs in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;177:108904.
98. Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L, et al. Effect of GLP-1 receptor agonists on waist circumference among type 2 diabetes patients: a systematic review and network meta-analysis. *Endocrine*. 2015;48(3):794-803.
99. Potts JE, Gray LJ, Brady EM, Khunti K, Davies MJ, Bodoicoat DH. The effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on weight loss in type 2 diabetes: A systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):1-14.
100. 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;19(4):524-36.
101. Wang Z, Sun J, Han R, Fan D, Dong X, Luan Z, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as monotherapy or add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(1):113-20.
102. Karagiannis T, Avgerinos I, Liakos A, del Prato S, Matthews DR, Tsapas A, et al. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2022;65(8):1251-61.
103. Rendell M. Pharmacotherapeutic options for prediabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(1):45-54.
104. Sheng Z, Cao JY, Pang YC, Xu HC, Chen JW, Yuan JH, et al. Effects of lifestyle modification and anti-diabetic medicine on prediabetes progress: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:455.
105. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022; 45(January):S39-S45.
106. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
107. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374(9702):1677-86.
108. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JL, et al. Consensus statement by the American Association of

- clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2020 executive summary. *Endocr Pract.* 2020;26(1):107-39.
109. Galaviz KI, Weber MB, Suvada K, Gujral UP, Wei J, Merchant R, et al. Interventions for reversing prediabetes: A systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2022;62(4):614-25.
 110. Lilly M, Godwin M. Treating prediabetes with metformin systematic review and meta-analysis. *Can Fam Physician.* 2009;55(4):363-9.
 111. Phung OJ, Baker WL, Tongbram V, Bhardwaj A, Coleman CI. Oral antidiabetic drugs and regression from prediabetes to normoglycemia: a meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2012;46(4):469-76.
 112. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes. *American Diabetes Association. Diabetes Care.* 2022;42(January):S61-S70.
 113. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetes 2018. *Diabetes Care.* 2018;41(January):S13-S27.
 114. Pavía-López AA, Alcocer-Gamba MA, Ruiz-Gastelum ED, Mayorga-Butrón JL, Roopa-Mehta, Díaz-Aragón FA, et al. Guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. *Arch Cardiol Mex.* 2022;92(Supl):1-69.
 115. Ali Imran S, Agarwal G, Bajaj HS, Ross S. 2018 Clinical Practice Guidelines Targets for Glycemic Control Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes.* 2018;42:42-6.
 116. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-59.
 117. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff Jr DC, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-59.
 118. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-72.
 119. Zhang X, Xing L, Jia X, Pang X, Xiang Q, Zhao X, et al. Comparative lipid-lowering/increasing efficacy of 7 statins in patients with dyslipidemia, cardiovascular diseases, or diabetes mellitus: systematic review and network meta-analyses of 50 randomized controlled trials. *Cardiovasc Ther.* 2020;2020:3987065.
 120. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: Meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* 2015;385(9976):1397-405.
 121. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097-107.
 122. Ilias I, Thomopoulos C, Michalopoulou H, Bazoukis G, Tsioufis C, Makris T. Antidiabetic drugs and blood pressure changes. *Pharmacol Res.* 2020;161:105108.
 123. Apablaza P, Soto N, Codner E. De la bomba de insulina y el monitoreo continuo de glucosa al páncreas artificial. *Rev Med Chil.* 2017;145(5):630-40.
 124. Grunberger G, Sherr J, Allende M, Blevins T, Bode B, Handelsman Y, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: The Use of Advanced Technology in the Management of Persons With Diabetes Mellitus. *Endocr Pract.* 2021;27(6):505-37.
 125. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 7. Diabetes technology: Standards of medical care in diabetes. *American Diabetes Association. Diabetes Care.* 2019;42(January):S71-S80.
 126. Azhar A, Gillani S, Mohiuddin G, Majeed R. A systematic review on clinical implication of continuous glucose monitoring in diabetes management. *J Pharm Bioallied Sci.* 2020;12(2):102.
 127. Ida S, Kaneko R, Murata K. Utility of real-time and retrospective continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Res.* 2019;2019:4684815.
 128. Paing AC, Kirk AF, Collier A, Kubiak T, Chastin SFM. Are glucose profiles well-controlled within the targets recommended by the International diabetes Federation in type 2 diabetes? A meta-analysis of results from continuous glucose monitoring based studies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;146:289-99.
 129. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(January):S125-S143.
 130. Li X, Celotto S, Pizzolo D, Gasevic D, Ji M, Barnini T, et al. Metformin and health outcomes: An umbrella review of systematic reviews with meta-analyses. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(7):e13536.
 131. Gnesin F, Thuesen ACB, Kähler LKA, Madsbad S, Hemmingsen B. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(6):CD012906.
 132. González-González JG, Solís RC, Díaz González-Colmenero A, Raygoza-Cortez K, Moreno-Peña PJ, Sánchez AL, et al. Effect of metformin on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;186:109821.
 133. Scheen AJ. Could metformin modulate cardiovascular outcomes differently with DPP-4 inhibitors compared with SGLT2 inhibitors? *Diabetes Metab.* 2021;47(4):101209.
 134. Piera-Mardemootoo C, Lambert P, Faillie JL. Efficacy of metformin on glycemic control and weight in drug-naive type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Therapies.* 2021;76(6):647-56.
 135. Sáenz Calvo A, Fernández Esteban I, Mataix Sanjuán A, Ausejo Segura M, Roqué M, Moher D. Metformina para la diabetes mellitus tipo 2. Revisión sistemática y metaanálisis. *Aten Primaria.* 2005;36(4):183-91.
 136. Schlender L, Martínez YV, Adeniji C, Reeves D, Faller B, Sommerauer C, et al. Efficacy and safety of metformin in the management of type 2 diabetes mellitus in older adults: a systematic review for the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing. *BMC Geriatr.* 2017;17(S1):227.
 137. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(9):1620-9.
 138. 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 - 2017 Executive Summary. *Endocr Pract.* 2017;23(2):207-38.
 139. Lin DSH, Lee JK, Hung CS, Chen WJ. The efficacy and safety of novel classes of glucose-lowering drugs for cardiovascular outcomes: a network meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetologia.* 2021;64(12):2676-86.
 140. Augusto GA, Cassola N, Dualib PM, Saconato H, Melnik T. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus in adults: An overview of 46 systematic reviews. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(10):2289-302.
 141. Kanie T, Mizuno A, Yoneoka D, Tam WWS, Morze J, Rynkiewicz A, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for people with cardiovascular disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020:CD013650.
 142. Martínez-Vizcaino V, Díez-Fernández A, Álvarez-Bueno C, Martínez-Alfonso J, Caverro-Redondo I. Safety and efficacy of SGLT2 inhibitors: A multiple-treatment meta-analysis of clinical decision indicators. *J Clin Med.* 2021;10(12):2713.
 143. Georgiou P, Shi W, Serhiyenia T, Akram A, Proute MC, Pradeep R, et al. Cardiovascular benefit of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors in type 2 diabetes: A systematic review. *Cureus.* 2021;13(10):e18485.
 144. Li C, Luo J, Jiang M, Wang K. The efficacy and safety of the combination therapy with GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13:838277.
 145. Lo KB, Gul F, Ram P, Kluger AY, Tecson KM, McCullough PA, et al. The effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *Cardiorenal Med.* 2020;10(1):1-10.
 146. Täger T, Atar D, Agewall S, Katus HA, Grundtvig M, Cleland JGF, et al. Comparative efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Fail Rev.* 2021;26(6):1421-35.
 147. Hussein H, Zaccardi F, Khunti K, Davies MJ, Patsko E, Dhalwani NN, et al. Efficacy and tolerability of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(7):1035-46.
 148. Malik AH, Yandrapalli S, Goldberg M, Jain D, Frishman WH, Aronow WS. Cardiovascular outcomes with the use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Cardiol Rev.* 2020;28(3):116-24.
 149. Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(9):810-20.
 150. Xia L, Shen T, Dong W, Su F, Wang J, Wang Q, et al. Comparative efficacy and safety of 8 GLP-1RAs in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;177:108904.

151. Siasos G, Bletsas E, Stampouloglou PK, Paschou SA, Oikonomou E, Tsigkou V, et al. Novel antidiabetic agents: Cardiovascular and safety outcomes. *Curr Pharm Des.* 2020;26(46):5911-32.
152. Alfayez OM, Almutairi AR, Aldosari A, Al Yami MS. Update on cardiovascular safety of incretin-based therapy in adults with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Can J Diabetes.* 2019;43(7):538-45.e2.
153. Hamersky CM, Fridman M, Gamble CL, Iyer NN. Injectable antihyperglycemics: A systematic review and critical analysis of the literature on adherence, persistence, and health outcomes. *Diabetes Ther.* 2019;10(3):865-90.
154. Al Yami MS, Alfayez OM, Alsheikh R. Update in cardiovascular safety of glucagon like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes. A mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Lung Circ.* 2018;27(11):1301-9.
155. Seguí Díaz M. Uso de inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 en pacientes con diabetes en situaciones especiales. *SEMERGEN.* 2018;44:18-25.
156. Taylor OM, Lam C. The effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on macrovascular and microvascular complications of diabetes mellitus: A systematic review. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2020;93:100596.
157. Mishriky BM, Tanenberg RJ, Sewell KA, Cummings DM. Comparing SGLT-2 inhibitors to DPP-4 inhibitors as an add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab.* 2018;44(2):112-20.
158. Waldrop G, Zhong J, Peters M, Goud A, Chen YH, Davis SN, et al. Incretin-based therapy in type 2 diabetes: An evidence based systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications.* 2018;32(1):113-22.
159. Dennis JM, Henley WE, Weedon MN, Lonergan M, Rodgers LR, Jones AG, et al. Sex and BMI alter the benefits and risks of sulfonylureas and thiazolidinediones in type 2 diabetes: A framework for evaluating stratification using routine clinical and individual trial data. *Diabetes Care.* 2018;41(9):1844-53.
160. Zintzaras E, Miligkos M, Ziakas P, Balk EM, Mademtoglou D, Doxani C, et al. Assessment of the relative effectiveness and tolerability of treatments of type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. *Clin Ther.* 2014;36(10):1443-53.e9.
161. van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, Rutten GE, van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2009(1):CD003639.
162. Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle P, Shepherd JJ, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2010(1):CD004654.
163. Esposito K, Chiodini P, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Proportion of patients at HbA1c target 7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(3):228-33.
164. Sola D, Rossi L, Schianca GPC, Maffioli P, Bigliocca M, Mella R, et al. State of the art paper Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch Med Sci.* 2015;4:840-8.
165. Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, et al. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(4):CD009008.
166. 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;56(5):973-84.
167. Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(9):810-20.
168. Rados DV, Pinto LC, Remonti LR, Leitão CB, Gross JL. The association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. *PLoS Med.* 2016;13(4):e1001992.
169. Donner T, Sarkar S. *Insulin - Pharmacology, Therapeutic Regimens, and Principles of Intensive Insulin Therapy* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905175/>
170. Gírbés Borrás J, Escalada San Martín J, Mata Cases M, Gomez-Peralta F, Artola Menéndez S, Fernández García D, et al. Consenso sobre tratamiento con insulina en la diabetes tipo 2. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018;65:1-8.
171. Gorter KJ, van de Laar FA, Janssen PGH, Houweling ST, Rutten GEHM. Diabetes: glycaemic control in type 2 (drug treatments). *BMJ Clin Evid.* 2012;2012:0609.
172. Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11(1):53-9.
173. van Avendonk MJP, Rutten GEHM. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence? *Diabetes Obes Metab.* 2009;11(5):415-32.
174. Rizos E, Ntzani E, Papanas N, Tsimihodimos V, Mitrogianni Z, Maltezos E, et al. Combination therapies of DPP4 inhibitors and GLP1 analogues with insulin in type 2 diabetic patients: A systematic review. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;11(6):992-1000.
175. Semlitsch T, Engler J, Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Horvath K. (Ultra-) long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(11):CD005613.
176. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Berghold A, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adult, non-pregnant persons with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12(12):CD013228.
177. Vos RC, van Avendonk MJ, Jansen H, Goudswaard ANN, van den Donk M, Gorter K, et al. Insulin monotherapy compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin for people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycaemic control. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9(9):CD006992.
178. Giugliano D, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Intensification of insulin therapy with basal-bolus or premixed insulin regimens in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine.* 2016;51(3):417-28.
179. Wang C, Mamza J, Idris I. Biphasic vs basal bolus insulin regimen in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med.* 2015;32(5):585-94.
180. Anyanwagu U, Mamza J, Gordon J, Donnelly R, Idris I. Premixed vs basal-bolus insulin regimen in Type 2 diabetes: comparison of clinical outcomes from randomized controlled trials and real-world data. *Diabet Med.* 2017;34(12):1728-36.
181. Freemantle N, Chou E, Frois C, Zhuo D, Lehman W, Vlajnic A, et al. Safety and efficacy of insulin glargine 300 u/mL compared with other basal insulin therapies in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. *BMJ Open.* 2016;6(2):e009421.
182. Castellana M, Cignarelli A, Brescia F, Laviola L, Giorgino F. GLP-1 receptor agonist added to insulin versus basal-plus or basal-bolus insulin therapy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(1):e3082.
183. Yang Y, Chen S, Pan H, Zou Y, Wang B, Wang G, et al. Safety and efficacy of SGLT2 inhibitor combining with insulin in subjects with diabetes. *Medicine.* 2017;96(21):e6944.
184. Goldenberg R. Insulin plus incretin agent combination therapy in type 2 diabetes: a systematic review. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(3):431-45.
185. Lozano-Ortega G, Goring S, Bennett HA, Bergenheim K, Sternhufvud C, Mukherjee J. Network meta-analysis of treatments for type 2 diabetes mellitus following failure with metformin plus sulfonylurea. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(5):807-16.
186. Downes MJ, Bettington EK, Gunton JE, Turkstra E. Triple therapy in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *PeerJ.* 2015;3:e1461.
187. 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. *JAMA.* 2016;316(3):313.
188. Lee CMY, Woodward M, Colagiuri S. Triple therapy combinations for the treatment of type 2 diabetes - A network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;116:149-58.
189. Kay S, Strickson A, Puelles J, Selby R, Benson E, Tolley K. Comparative effectiveness of adding alogliptin to metformin plus sulfonylurea with other DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabet Ther.* 2017;8(2):251-73.
190. Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV, le Roux CW. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *Lancet.* 2022;399(10322):394-405.
191. Ma H, Lin YH, Dai LZ, Lin CS, Huang Y, Liu SY. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists versus SGLT-2 inhibitors in overweight/obese patients with or without diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2023;13(3):e061807.
192. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(8):783-94.
193. Cohen R, Sforza NS, Clemente RG. Impact of metabolic surgery on type 2 diabetes mellitus, cardiovascular risk factors, and mortality: A review. *Curr Hypertens Rev.* 2021;17(2):159-69.
194. Yan Y, Sha Y, Yao G, Wang S, Kong F, Liu H, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus medical treatment for type 2 diabetes mellitus in obese patients. *Medicine.* 2016;95(17):e3462.

195. Cummings DE, Cohen RV. Bariatric/metabolic surgery to treat type 2 diabetes in patients with a BMI < 35 kg/m². *Diabetes Care*. 2016;39(6):924-33.
196. Sheng B, Truong K, Spitler H, Zhang L, Tong X, Chen L. The long-term effects of bariatric surgery on type 2 diabetes remission, microvascular and macrovascular complications, and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*. 2017;27(10):2724-32.
197. Kokoska LA, Wilhelm SM, Garwood CL, Berlie HD. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;120:31-9.
198. Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Aspirin for primary prevention of cardiovascular and all-cause mortality events in diabetes: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med*. 2017;34(3):316-27.
199. Authors/Task Force Members; Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035-87.
200. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S125-S150.
201. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 13. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S195-S207.
202. Bellary S, Kyrrou I, Brown JE, Bailey CJ. Type 2 diabetes mellitus in older adults: clinical considerations and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(9):534-48.
203. Bollig C, Torbahn G, Bauer J, Brefka S, Dallmeier D, Denking M, et al. Evidence gap on antihyperglycemic pharmacotherapy in frail older adults. *Z Gerontol Geriatr*. 2021;54(3):278-84.
204. Schott G, Martinez YV, Ediriweera de Silva RE, Renom-Guiteras A, Vögele A, Reeves D, et al. Effectiveness and safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the management of type 2 diabetes in older adults: a systematic review and development of recommendations to reduce inappropriate prescribing. *BMC Geriatr*. 2017;17(S1):226.
205. Giugliano D, Longo M, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Solerte SB, et al. Efficacy of SGLT-2 inhibitors in older adults with diabetes: Systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108114.
206. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl. 1):S140-S157.
207. Garnica-Cuéllar JC, Vidiro-Velázquez M, Hernández-Jiménez S, García-Ulloa AC, Almeda-Valdés P, Lavallo-González F, et al. Algoritmos para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Rev Mex Endocrinol Metab Nut*. 2020;7(Supl 2):5-20.
208. Espeland MA, Pratley RE, Rosenstock J, Kadowaki T, Seino Y, Zinman B, et al. Cardiovascular outcomes and safety with linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, compared with the sulphonylurea glimepiride in older people with type 2 diabetes: A subgroup analysis of the randomized CAROLINA trial. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(2):569-80.
209. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393:31-9.
210. Hussein H, Zaccardi F, Khunti K, Seidu S, Davies MJ, Gray LJ. Cardiovascular efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review and network meta-analysis. *Diabet Med*. 2019;36(4):444-52.
211. Vetrone LM, Zaccardi F, Webb DR, Seidu S, Gholap NN, Pitocco D, et al. Cardiovascular and mortality events in type 2 diabetes cardiovascular outcomes trials: a systematic review with trend analysis. *Acta Diabetol*. 2019;56(3):331-9.
212. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al.; for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.
213. Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, McGuire DK, Scirica BM, Johansen OE, et al. Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Circulation*. 2019;139:1384-95.
214. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al.; CRENDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295-306.
215. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-46.
216. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2023;388:117-27.
217. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022;102(5S):S1-S127.
218. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al.; on behalf of the American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl. 1):S19-S40.
219. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343-50.
220. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
221. Rothberg AE, McEwen LN, Kraftson AT, Ajluni N, Fowler CE, Nay CK, et al. Impact of weight loss on waist circumference and the components of the metabolic syndrome. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000341.
222. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care*. 2002;25(3):608-13.