



Guía de práctica clínica

.....

para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes *mellitus* tipo 2 en la población mayor de 18 años

Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia

Guía No. GPC-2015-51

© Ministerio de Salud y Protección Social
Departamento Administrativo de Ciencia,
Tecnología e Innovación - Colciencias

Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y
seguimiento de la diabetes *mellitus* tipo 2 en la población
mayor de 18 años
Guía No. GPC-2015-51

ISBN: 978-958-8903-82-8
Bogotá, Colombia
Marzo de 2016

Nota legal

Con relación a la propiedad intelectual

Debe hacerse uso de la cláusula DÉCIMA PRIMERA – PROPIEDAD INTELECTUAL
dispuesta en el contrato de financiación de la convocatoria 637 de 2012:

“COLCIENCIAS cede a la Pontificia Universidad Javeriana los derechos de
propiedad intelectual que pudieran resultar de este contrato. La Pontificia
Universidad Javeriana definirá la titularidad de los derechos de propiedad
intelectual derivados de los resultados de la ejecución del contrato. Sin perjuicio
de los derechos de propiedad intelectual establecidos, los resultados de las
investigaciones y desarrollos tecnológicos y de innovación que se deriven del
presente contrato, deberán ser divulgados por COLCIENCIAS”.

Como citar:

Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la
diabetes *mellitus* tipo 2 en la población mayor de 18 años. 2016



MINSALUD

ALEJANDRO GAVIRIA URIBE

Ministro de Salud y Protección Social

FERNANDO RUIZ GÓMEZ

Viceministro de Salud y Prestación de Servicios

CARMEN EUGENIA DÁVILA GUERRERO

Viceministra de Protección Social

GERARDO BURGOS BERNAL

Secretario General

GERMÁN ESCOBAR MORALES

Jefe de la Oficina de Calidad



COLCIENCIAS 
Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación

YANETH GIHA TOVAR

Directora General

ALEJANDRO OLAYA DAVILA

Subdirector General

LILIANA MARIA ZAPATA BUSTAMANTE

Secretaria General

ULIA NADEHZDA YEMAIL CORTES

Directora de Redes de Conocimiento

LUCY GABRIELA DELGADO MURCIA

Directora de fomento a la investigación

DIANA MILENA CALDERÓN NOREÑA

*Gestor del Programa Nacional de Ciencia,
Tecnología e Innovación en Salud*

HILDA GRACIELA PACHECHO GAITAN

Seguimiento Técnico e Interventoría

DAVID ARTURO RIBON OROZCO

Seguimiento Técnico e Interventoría



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Evidencia que promueve Confianza

HÉCTOR EDUARDO CASTRO JARAMILLO

Director Ejecutivo

AURELIO MEJÍA MEJÍA

Subdirector de Evaluación de Tecnologías en Salud

ÁNGELA VIVIANA PÉREZ

Subdirectora de Producción de Guías de Práctica Clínica

JAIME HERRERA RODRÍGUEZ MORENO

Subdirector de Implantación y Disseminación

DIANA ESPERANZA RIVERA RODRÍGUEZ

Subdirectora de Participación y Deliberación

SANDRA LUCÍA BERNAL

Subdirección de Difusión y Comunicación



MINSALUD

ABEL ERNESTO GONZÁLEZ VÉLEZ
INDIRA TATIANA CAICEDO REVELO
ÓSCAR ARIEL BARRAGÁN RÍOS
Equipo técnico oficina de calidad



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Evidencia que promueve Confianza

LAURA CATALINA PRIETO
LORENA ANDREA CAÑÓN
DIANA ISABEL OSORIO
Equipo técnico



Pontificia Universidad
JAVERIANA
Bogotá



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA



UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA
FACULTAD DE MEDICINA

AUTORES Y COLABORADORES

EQUIPO DESARROLLADOR DE LA GUIA

Pablo Aschner M.

*Líder del grupo desarrollador, experto metodológico y temático
Pontificia Universidad Javeriana
Médico, especialista en Medicina Interna y en Endocrinología, magíster en Epidemiología Clínica*

Óscar Mauricio Muñoz V.

*Coordinador del grupo desarrollador, experto metodológico y temático
Pontificia Universidad Javeriana
Hospital Universitario San Ignacio
Médico, especialista en Medicina Interna, magíster en Epidemiología Clínica*

Olga Milena García

*Experta metodológica y temática
Pontificia Universidad Javeriana
Hospital Universitario San Ignacio
Médica, especialista en Medicina Interna*

Daniel Fernández A.

*Experto metodológico
Pontificia Universidad Javeriana
Hospital Universitario San Ignacio
Médico, especialista en Medicina Interna, en Reumatología, en Gerencia de Salud Pública, en Docencia Universitaria, candidato a magíster en Ciencias y Epidemiología Clínica*

Diana Girón C.

*Asistente de investigación
Pontificia Universidad Javeriana
Médica cirujana*

Luz Ángela Casas

*Experta temática
Médica, especialista en Medicina Interna y en Endocrinología
Asociación Colombiana de Diabetes
Universidad del Valle*

Luisa Fernanda Bohórquez

*Experta temática
Microbióloga, experta en Pie Diabético
Universidad Nacional*

Clara María Arango T.

*Experta temática
Médica, especialista en Medicina Interna y en Endocrinología
Universidad de Antioquia*

Liliana Carvajal

*Experta temática
Psicóloga y educadora en diabetes
Asociación Colombiana de Diabetes*

Doris Amanda Ramírez

*Experta temática
Nutricionista dietista
Universidad Nacional*

Juan Guillermo Sarmiento

*Representante de los médicos generales
Pontificia Universidad Javeriana
Médico, fellow de Endocrinología*

Cristian Alejandro Colón

*Representante de los médicos generales
Pontificia Universidad Javeriana
Médico, fellow de Endocrinología*

Néstor Fabián Correa G.

*Representante de los médicos generales
Pontificia Universidad Javeriana
Médico, residente de Medicina Interna*

Pilar Alarcón R.

*Representante de los médicos generales
Pontificia Universidad Javeriana
Médica, residente de Medicina Interna*

Álvaro Andrés Bustamante S.

*Representante de los médicos generales
Pontificia Universidad Javeriana
Médico, residente de Medicina Interna*

Víctor Fino

Representante de población blanco

Ernesto Penagos

Representante de población blanco

EQUIPO DE EVALUACIÓN ECONÓMICA

Hoover Quitián

*Economista
Pontificia Universidad Javeriana, Maestría
en Economía*

Andrés Acosta

*Asistente evaluación económica
Pontificia Universidad Javeriana
Economista*

Jair Alberto Arciniegas Barrera

*Asistente evaluación económica
Pontificia Universidad Javeriana
Economista*

Natalia Castaño Gamboa

*Asistente evaluación económica
Pontificia Universidad Javeriana
Economista*

Paula Triana

*Asistente evaluación económica
Pontificia Universidad Javeriana
Economista*

Nicolás Iragorri

*Asistente evaluación económica
Pontificia Universidad Javeriana
Estudiante de Economía*

EQUIPO DE IMPLEMENTACIÓN

Andrés Duarte Osorio

*Líder del equipo de implementación
Pontificia Universidad Javeriana
Médico, especialista en Medicina Familiar,
magíster en Epidemiología Clínica*

Ana María de la Hoz Bradford

*Experta metodológica
Pontificia Universidad Javeriana
Médica, magíster en Epidemiología Clínica*

*COORDINACIÓN METODOLÓGICA
Y EDITORIAL*

Ana María de la Hoz Bradford

*Coordinadora metodológica y editorial
Pontificia Universidad Javeriana
Médica, magíster en Epidemiología Clínica*

EQUIPO DE SOPORTE ADMINISTRATIVO

Carlos Gómez Restrepo

*Gerencia General
Pontificia Universidad Javeriana
Hospital Universitario San Ignacio
Médico psiquiatra, psicoanalista, psiquiatra de
enlace, magíster en Epidemiología Clínica*

Jenny Severiche Báez

*Asistente de gerencia
Pontificia Universidad Javeriana
Administradora de empresas, magíster en
Educación*

Marisol Machetá Rico

*Asistente de gerencia
Pontificia Universidad Javeriana
Administradora de empresas, magíster en
Educación*

EQUIPO DE COMUNICACIONES

Jenny Severiche Báez

*Pontificia Universidad Javeriana
Administradora de empresas, magíster en
Educación*

Marisol Machetá Rico

*Pontificia Universidad Javeriana
Administradora de empresas, magíster en
Educación*

ENTIDADES PARTICIPANTES

*Agradecemos la participación de las instituciones,
asociaciones y sociedades científicas, a través de
sus representantes, por sus aportes y contribución
en los diferentes procesos del desarrollo de la guía:*

*Asociación Colombiana de Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo
Asociación Colombiana de Diabetes
Centro Nacional de Investigación en Evidencia y
Tecnologías en Salud (Alianza CINETS)*

AGRADECIMIENTOS

*Agradecemos la contribución de las personas
que, en carácter de representantes de expertos
temáticos, usuarios, población blanco o grupos de
interés, asistieron o participaron en las reuniones
de socialización realizadas durante el desarrollo
de la presente guía.*



Presentación y fuente de financiación

El desarrollo de la presente guía fue otorgado a la Pontificia Universidad Javeriana en trabajo colaborativo con la Universidad Nacional de Colombia y la Universidad de Antioquia, conformando la Alianza CINETS (Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud). El proyecto fue financiado por el Ministerio de Salud y Protección social, y el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias), mediante Contrato 771 de 2013 suscrito con la Pontificia Universidad Javeriana.

Derechos de autor

De acuerdo con el artículo 20 de la Ley 23 de 1982, los derechos patrimoniales de esta obra pertenecen al Departamento de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias), institución que otorgó el apoyo económico y efectuó la supervisión de su ejecución, y al Ministerio de Salud y Protección Social (institución que diseñó los lineamientos generales para la elaboración de guías de práctica clínica en el país), sin perjuicio de los derechos morales a los que haya lugar, de acuerdo con el artículo 30 de la misma ley.

Esta guía hace parte de un grupo de guías de práctica clínica basadas en evidencia que incorporan consideraciones económicas y de implementabilidad en el contexto del Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano, que se desarrollaron por iniciativa del Ministerio de la Salud y Protección Social en temas prioritarios y de alta prevalencia en el país.

El trabajo científico de investigación y la elaboración de las recomendaciones incluidas en el presente documento fue realizado de manera independiente por el Grupo desarrollador de la guía (GDG) de la Pontificia Universidad Javeriana. Las entidades financiadoras realizaron un seguimiento a la elaboración del presente documento, garantizando la libertad no condicionada de los contenidos de la guía.

Declaración de conflictos de interés

Todos los miembros del GDG, los colaboradores directos del desarrollo de la guía y las personas encargadas de la revisión externa participaron en un proceso de declaración y análisis de intereses. Los resultados de dicho proceso pueden consultarse en la sección de anexos del presente documento.

Actualización de la guía

Se recomienda a las entidades financiadoras ejecutar procesos formales de revisión y actualización de la presente GPC, según sea requerido. A pesar de que no existe consenso sobre el tiempo que debe transcurrir para la actualización de una GPC, y de que este depende de la evidencia o información en que base sus recomendaciones, el GDG recomienda que el proceso de actualización no se realice en un tiempo mayor de tres años a partir de la fecha de publicación del presente documento y circunscribir la metodología a la versión vigente de la Guía metodológica, cuando el ente gestor lo considere.

Siglas y abreviaturas

| | |
|-----------------|--|
| ADA | Asociación Americana de Diabetes |
| ADDITION | Estudio anglo-danés-holandés del tratamiento intensivo en personas con detección de diabetes <i>mellitus</i> por tamización en cuidado primario, por sus siglas en inglés, Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen Detected Diabetes in Primary Care |
| AGREE II | herramienta para evaluar la calidad de la evidencia de las guías de práctica clínica. Por su sigla en inglés Appraisal of Guidelines Research and Evaluation |
| AMSTAR | herramienta para evaluar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas. Por su sigla en inglés <i>A measurement tool for the 'assessment of multiple systematic reviews</i> |
| CRD | Centre for Reviews and Dissemination, University of York |
| DM | diferencias de medias |
| DMT2 | Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 |
| FINDRISC | Finnish Diabetes Risk Score (Test finlandés de riesgo de diabetes) |
| GPC | guía de práctica clínica. |
| GRADE | grupo de trabajo para el desarrollo de guías de práctica clínica. Por su sigla en inglés Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation |
| HbA1c | hemoglobina glicosilada |
| IFCC | Federación Internacional de Química Clínica |
| NGSP | Programa Nacional de estandarización de Hemoglobina glicosilada, por sus siglas en inglés |
| PBC | puntos de buena práctica clínica |
| PTOG | prueba de tolerancia oral a la glucosa |
| SF-12 | Short-Form Healthy Survey 12 |
| SF-36 | Short-Form Healthy Survey 36 |
| UKPDS | estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido, por sus siglas en inglés UK Prospective Diabetes Study |

Tabla de contenido

| | |
|---|------------|
| 1. Introducción y antecedentes | 20 |
| 2. Alcances y objetivos de la guía | 25 |
| Objetivos generales | 25 |
| Objetivos específicos | 25 |
| Población | 26 |
| Ámbito asistencial | 26 |
| 3. Resumen de recomendaciones | 29 |
| TEMA 1. TAMIZACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 | 29 |
| <i>PREGUNTA CLÍNICA 1</i> | 29 |
| <i>PREGUNTA CLÍNICA 2</i> | 32 |
| TEMA 2. MANEJO INICIAL DE LA DIABETES TIPO 2..... | 34 |
| <i>PREGUNTA CLÍNICA 3</i> | 36 |
| <i>PREGUNTA CLÍNICA 4</i> | 38 |
| TEMA 3. FALLA AL TRATAMIENTO INICIAL | 41 |
| <i>PREGUNTA CLÍNICA 5</i> | 41 |
| <i>PREGUNTA CLÍNICA 6</i> | 44 |
| TEMA 4. METAS DEL CONTROL GLUCÉMICO | 47 |
| <i>PREGUNTA CLÍNICA 7</i> | 47 |
| <i>PREGUNTA CLÍNICA 8</i> | 50 |
| TEMA 5. DETECCIÓN DE COMPLICACIONES..... | 51 |
| <i>PREGUNTA CLÍNICA 9</i> | 52 |
| <i>PREGUNTA CLÍNICA 10</i> | 53 |
| ALGORITMOS | 56 |
| 4. CAPÍTULO DE METODOLOGÍA | 61 |
| 4.1. Marco conceptual | 61 |
| 4.2. Aspectos generales | 62 |
| 4.3. Desarrollo de la Guía..... | 63 |
| 5. CAPÍTULO EVIDENCIA Y RECOMENDACIONES | 85 |
| 5.1. TAMIZACIÓN PARA LA DIABETES TIPO 2 | 85 |
| 5.2. DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES TIPO 2 | 104 |
| TEMA 2. MANEJO INICIAL DE LA DIABETES TIPO 2 | 126 |

| | |
|--|------------|
| 5.3. INTERVENCIONES EN CAMBIOS DEL ESTILO DE VIDA PARA DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 2 | 127 |
| 5.4 MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 2 | 169 |
| TEMA 3: FALLA AL TRATAMIENTO INICIAL DE LA DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 2 | 202 |
| 5.5 MANEJO FARMACOLÓGICO CUANDO FALLA EL TRATAMIENTO INICIAL DE LA DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 2 | 202 |
| 5.6. MANEJO FARMACOLÓGICO CON UN TERCER ANTIDIABÉTICO ORAL CUANDO FALLA EL TRATAMIENTO INICIAL DE LA DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 2..... | 239 |
| TEMA 4. METAS DEL CONTROL GLUCÉMICO PARA LA DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 2 | 258 |
| 5.7 METAS DE CONTROL GLUCEMICO | 258 |
| 5.8 META DEL CONTROL GLUCÉMICO EN DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 2 Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR..... | 278 |
| TEMA 5: DETECCIÓN DE COMPLICACIONES DE LA DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 2 | 294 |
| 5.9. TAMIZACION DE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES (CARDIOPATIA ISQUEMICA) | 295 |
| 5.10. TAMIZACIÓN DE COMPLICACIONES RENALES | 315 |
| Anexo 1..... | 330 |
| Anexo 2. Formulación de preguntas con la estrategia pico. Graduación de desenlaces | 341 |
| PREGUNTA CLÍNICA 1 | 341 |
| PREGUNTA CLÍNICA 2 | 344 |
| PREGUNTA CLÍNICA 3 | 346 |
| PREGUNTA CLÍNICA 4 | 348 |
| PREGUNTA CLÍNICA 5 | 350 |
| Población | 350 |
| Intervención | 350 |
| Comparación | 350 |
| Desenlaces | 350 |
| PREGUNTA CLÍNICA 6 | 352 |
| PREGUNTA CLÍNICA 7 | 354 |
| PREGUNTA CLÍNICA 8 | 356 |
| PREGUNTA CLÍNICA 9 | 358 |
| PREGUNTA CLÍNICA 10..... | 360 |
| PREGUNTA ECONÓMICA..... | 361 |
| Anexo 3: Búsqueda y evaluación de GPC..... | 362 |

| | |
|---|------------|
| Anexo 3.1 Búsqueda sistemática y calificación de guías de práctica clínica..... | 362 |
| Anexo. 4 Perfiles de evidencia GRADE..... | 373 |
| Anexo 5: Reporte de la participación de pacientes y sus resultados durante el desarrollo de la GPC 386 | |
| Anexo 6: Matriz de agregación y calificación de opiniones provenientes de los procesos de socialización..... | 388 |
| <i>Primera socialización de las guías de práctica clínica mayo 2014</i> | <i>388</i> |
| <i>Segunda socialización de las guías de práctica clínica febrero de 2015</i> | <i>390</i> |

SECCIÓN 2

| | |
|--|------------|
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 396 |
| 2. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS UTILIZADOS REFERENTES A IMPLEMENTACIÓN | 397 |
| 3. OBJETIVOS | 397 |
| 4. ALCANCE..... | 398 |
| 5. IDENTIFICACIÓN DE BARRERAS Y FACILITADORES..... | 398 |
| 6. PRIORIZACIÓN DE RECOMENDACIONES DE LA GPC PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2 EN LA POBLACIÓN MAYOR DE 18 AÑOS..... | 401 |
| 7. IDENTIFICACIÓN DE BARRERAS Y FACILITADORES PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES..... | 401 |
| 8. INDICADORES DE SEGUIMIENTO DE LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GPC | 412 |
| Anexo 1. Anatomía y criterios de calidad de los indicadores de la GPC para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la DMT2 en la población mayor de 18 años..... | 417 |

SECCIÓN 3

| | |
|---|------------|
| EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LOS ESQUEMAS DE TAMIZACIÓN - DIAGNÓSTICO DE DIABETES TIPO 2 EN MAYORES DE 18 AÑOS | 428 |
| RESUMEN | 428 |
| EVALUACIÓN ECONÓMICA..... | 435 |
| ANÁLISIS DE COSTO-EFECTIVIDAD DE ESQUEMAS DE TAMIZACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 2 EN COLOMBIA | 435 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 435 |
| 1.1. PREGUNTA DE EVALUACIÓN ECONÓMICA..... | 436 |
| 1.2. Objetivo..... | 437 |

| | |
|---|------------|
| 2. METODOLOGÍA | 437 |
| 2.1. Tipo de Evaluación Económica | 437 |
| 2.2. Población objeto de estudio..... | 437 |
| 2.3. Comparadores | 437 |
| 2.4. Desenlaces | 441 |
| 2.6. Perspectiva..... | 441 |
| 2.7. Horizonte temporal | 441 |
| 3. REVISIÓN DE LA LITERATURA DE EVALUACIONES ECONÓMICAS | 442 |
| 3.1. Resumen de la literatura económica | 446 |
| 4. EFECTIVIDAD..... | 447 |
| 4.1. Información sobre efectividad y seguridad | 447 |
| 5. USO DE RECURSOS Y COSTOS | 449 |
| 5.1. Fuentes del consumo de recursos y costos | 450 |
| 5.2. Identificación de recursos | 450 |
| 5.3. Consumo y valoración de recursos..... | 452 |
| 6. MODELAMIENTO | 457 |
| 6.1. Supuestos del modelo..... | 458 |
| 6.2. Variabilidad e incertidumbre..... | 459 |
| 7. ANÁLISIS DE RESULTADOS..... | 462 |
| 7.1. Análisis de costo-efectividad..... | 462 |
| 7.2. Resultados del análisis de incertidumbre | 463 |
| 8. DISCUSIÓN | 468 |
| 8.1. Resumen de resultados..... | 468 |
| 8.2. Limitaciones del estudio | 469 |
| 8.3. Futuras investigaciones..... | 469 |
| 9. CONCLUSIONES | 470 |
| 10. REFERENCIAS | 471 |
| 11. ANEXOS..... | 476 |
| Anexo 1. Herramienta 4-E. Formato estándar para reportar el marco de la EE..... | 476 |
| Anexo 2. Herramienta 5-E. Revisión de la literatura sobre la EE | 477 |
| Anexo 3. Herramienta 6-E. Lista de chequeo del British Medical Journal descrito por Drummond 1996 de la EE | 489 |

| | |
|--|------------|
| Anexo 4. Herramienta 7-E. Lista de chequeo de Phillips para evaluación de modelos | 496 |
| EVALUACIÓN ECONÓMICA PARA EL TRATAMIENTO CON ANTIDIABÉTICOS ORALES DE SEGUNDA LÍNEA DE DIABETES TIPO 2 EN MAYORES DE 18 AÑOS | 511 |
| RESUMEN | 511 |
| 1. PRIORIZACIÓN DE PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES | 512 |
| 2. EVALUACIÓN ECONÓMICA..... | 519 |
| ANÁLISIS DE COSTO-EFECTIVIDAD DE LOS ANTIDIABÉTICOS ORALES ADICIONADOS A LA METFORMINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DM2 QUE NO ALCANZARON METAS DE CONTROL | 519 |
| 2.1. Introducción | 519 |
| 2.2. Pregunta de evaluación económica..... | 520 |
| 2.3. Objetivo..... | 521 |
| 2.4. Metodología | 521 |
| 3. REVISIÓN DE LA LITERATURA DE EVALUACIONES ECONÓMICAS | 524 |
| 3.1. Resumen de la literatura económica | 530 |
| 4. EFECTIVIDAD..... | 531 |
| 4.1. Información sobre efectividad y seguridad | 531 |
| 4.2. Información sobre utilidades..... | 533 |
| 5. USO DE RECURSOS Y COSTOS | 534 |
| 5.1. Fuentes del consumo de recursos y costos..... | 534 |
| 5.2. Identificación de recursos | 535 |
| 5.3. Valoración del consumo de recursos..... | 539 |
| 5.4. Tasa de Descuento | 542 |
| 6. MODELAMIENTO | 542 |
| 6.1. Supuestos del modelo..... | 543 |
| 6.2. Variabilidad e incertidumbre..... | 543 |
| 7. ANÁLISIS DE RESULTADOS..... | 546 |
| 7.1. Análisis de costo-efectividad..... | 546 |
| 7.2. Resultados del análisis de incertidumbre | 547 |
| 8. DISCUSIÓN | 551 |
| 8.1. Resumen de resultados..... | 551 |
| 8.2. Limitaciones del estudio | 552 |

| | |
|---|------------|
| 8.3. Futuras investigaciones..... | 552 |
| 9. CONCLUSIONES | 553 |
| 10. REFERENCIAS | 553 |
| 11. ANEXOS..... | 561 |
| Anexo 1. Herramienta 7-E. Lista de chequeo de Phillips para evaluación de modelos | 561 |
| Anexo 2. Herramienta 4-E. Formato estándar para reportar el marco de la EE..... | 568 |

1. Introducción y antecedentes

En el año 2006 la Asamblea General de las Naciones Unidas aprobó una resolución histórica que reconoce la amenaza global de la epidemia de diabetes. Por primera vez los gobiernos reconocieron que una enfermedad no infecciosa impone una amenaza a la salud mundial tan seria como la de las enfermedades infecciosas como el Sida, la TBC o la malaria. En Colombia entre un 7 y un 9 % de la población adulta (20 años o más) tiene diabetes tipo 2 (DM2), aunque esta prevalencia es cinco veces más baja en la zona rural (1). Esto significa que existen en el país alrededor de dos millones de personas con DM2 de las cuales casi la mitad desconoce su condición. Además existe un número casi igual de personas con intolerancia a la glucosa (ITG) que es un estado de muy alto riesgo para desarrollar la enfermedad, por lo cual se llama también pre-diabetes.

En realidad la alteración en la regulación de la glucosa es un continuo, caracterizado por una elevación progresiva de la concentración de la glucosa en la sangre (glucemia) en condiciones basales y en respuesta a la ingesta de una carga de glucosa (prueba de tolerancia oral a la glucosa, PTOG). Varios estudios han demostrado que la intervención de las personas con alto riesgo de desarrollar diabetes puede retardar su aparición y en varios países se están implementando estrategias de tamización con ese fin (Finlandia, por ejemplo). Esto permite también identificar sujetos con diabetes no reconocida que pueden beneficiarse del tratamiento temprano y algunos estudios sugieren que esto puede reducir la incidencia de complicaciones (2). Existen ya escalas de riesgo que facilitan la tamización (FINDRISC, por ejemplo).

El control de la diabetes debe ser temprano, efectivo y sostenido para prevenir las complicaciones crónicas y evitar el efecto deletéreo de la memoria metabólica (3). Expertos sugieren utilizar la hemoglobina glicosilada (HbA1c) para el diagnóstico de diabetes a partir de 6,5 % y tomar este valor como punto de partida para su manejo. Los estudios clínicos controlados y aleatorizados como el UKPDS han demostrado que si la DM2 se trata adecuadamente desde un comienzo se puede reducir la incidencia de complicaciones crónicas atribuibles a la hiperglucemia prolongada (UKPDS 33, UKPDS 34, 1998). En particular se logró reducir el daño de la retina (retinopatía), del riñón (nefropatía) y del sistema nervioso periférico (neuropatía) al cabo de 10 años de una estrategia de manejo intensivo y con un seguimiento más largo hasta 20 años se demostró también una reducción de eventos cardiovasculares fatales y no fatales (4). La hemoglobina glicosilada (HbA1c) media asociada con estos beneficios fue de 7 % y por lo tanto esta debe ser la meta del control glucémico. Estudios posteriores han intentado llevar los pacientes a metas más bajas de HbA1c sin obtener claros beneficios y por el contrario, con un mayor riesgo de mortalidad cuando la terapia ha sido demasiado

agresiva y la respuesta de los pacientes muy pobre (5-7). Esto ha conducido a que las guías actuales de manejo de DM2 tiendan a proponer metas individualizadas que tengan en cuenta las características de los pacientes y su grado de vulnerabilidad, especialmente a la hipoglucemia (8). Además en los últimos 10 a 20 años han aparecido nuevas clases de medicamentos para bajar la glucemia, algunas de las cuales no causan mayor hipoglucemia y tienen efectos favorables sobre el peso. Por esto algunas guías ponen en primera línea las terapias basadas en incretinas que poseen estas ventajas (9,10). Sin embargo, por tratarse de una enfermedad muy prevalente y alto costo, otras guías prefieren ser más prudentes y siguen recomendando en primera instancia las terapias que llevan más tiempo de uso y por ende son menos costosas (11). Todas coinciden, sin embargo, en que el tratamiento debe ser multifactorial con la intención de controlar todos los factores de riesgo cardiovascular como la glucemia, los lípidos y la presión arterial porque es la estrategia más efectiva a mediano y largo plazo (12,13) y debe participar un equipo compuesto en primera instancia por un profesional de la salud entrenado en diabetes y una educadora en diabetes. Este equipo es indispensable en el nivel de atención primaria, donde se debe atender a la gran mayoría de los pacientes con DM2 no complicados. Todo paciente con DM2 debe tener acceso un programa estructurado de cambios del estilo de vida que le facilite llegar a tener un índice de masa corporal en el rango adecuado, una rutina de actividad física y un control sostenido de los factores de riesgo cardiovasculares, incluyendo el control glucémico (14).

Actualmente se gasta en diabetes alrededor de un 9 % del presupuesto destinado a la salud y el principal rubro de ese gasto es el de las hospitalizaciones que son más frecuentes en los pacientes con complicaciones crónicas de la diabetes (15). Por lo tanto un control adecuado de la enfermedad desde el nivel primario es costo-efectivo aún con la utilización de nuevos medicamentos, siempre y cuando se utilicen en la forma correcta y en el momento apropiado. En últimas se desea reducir la discapacidad y la mortalidad prematura. Todavía más del 40 % de las muertes por diabetes ocurren por debajo de los 60 años de edad (16).

El Ministerio de Salud y Protección Social ha encargado a la Pontificia Universidad Javeriana y a la Alianza de las Universidades Javeriana, Nacional y Antioquia el desarrollo de una Guía clínica sobre **EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2 EN LA POBLACIÓN MAYOR DE 18 AÑOS**. La Guía proporcionará recomendaciones, para la buena práctica, que están basadas en la mejor evidencia clínica disponible y las consideraciones adicionales relevantes para el contexto nacional como costos, preferencias de los pacientes y la relación entre los beneficios y riesgos de las tecnologías de interés.

Las Guías clínicas del Ministerio de Salud y Protección Social, una vez publicadas, podrán crear un marco de referencia para la aplicación de los procesos asistenciales en todos los niveles de complejidad. Las declaraciones contenidas para cada proceso reflejarán la evidencia científica identificada y utilizada para su formulación.

La diabetes *Mellitus* es una de las 5 primeras causas de muerte y una de las 10 primeras causas de consulta en adultos en Colombia. Con base en datos que se han recopilado en la última edición del Atlas de la Federación Internacional de diabetes (IDF), se calcula que en el país hay aproximadamente 2 millones de personas con diabetes de las cuales la gran mayoría son tipo 2. Por consiguiente esta enfermedad constituye un problema de salud pública que debe ser manejado en todos los niveles de atención y con estrategias de prevención en todas sus etapas. Además, estudios recientes sugieren que existe una memoria metabólica deletérea causada por la hiperglucemia, que obliga a controlar la diabetes en forma temprana y sostenida.

Sin embargo el manejo está lejos de ser sencillo y por el contrario, cada vez hay más medicamentos y dispositivos con probada eficacia y seguridad que ponen al profesional de la salud en un dilema sobre cuándo y cómo formularlos a qué pacientes. Es el profesional de la salud de atención primaria quien debe tomar esta decisión en la mayoría de los casos. Además, siendo la diabetes una enfermedad crónica y progresiva que puede conducir a complicaciones, el profesional de la salud debe trabajar con un equipo multidisciplinario que asegure la educación y adherencia del paciente y debe saber cuándo y cómo recurrir a especialistas. La tendencia actual a la individualización de las metas de manejo y de los tratamientos para lograrlas no se compadece con el alto volumen de pacientes y el tiempo limitado para atenderlos que tiene el profesional de la salud de atención primaria. Por lo tanto él y su equipo son los que más necesitan una guía que los oriente con un manejo efectivo y seguro basado en evidencia y que en un principio sea aplicable a la mayoría de los pacientes y viable dentro del sistema de salud colombiano. Este debe ser el principal alcance de este proyecto.

La presente guía busca actualizar y completar una propuesta elaborada por la Fundación Santafé de Bogotá (FSFB) que generó una serie de recomendaciones para el diagnóstico y manejo de la DM2 y sus complicaciones basados en evidencia que actualmente se ha expandido y solidificado al punto de permitir niveles de recomendación más altos en algunos temas y diferentes en otros. La secuencia de las recomendaciones y la conformación de un algoritmo también deben modificarse con base en la evidencia disponible y los objetivos planteados en esta propuesta. Finalmente conviene responder algunas preguntas que no fueron planteadas en la propuesta original pero que le ofrecen al equipo de atención primaria una propuesta integral que le garantice hasta donde sea posible el control de la

mayoría de los pacientes a su cuidado y le permita identificar aquellos que requieren un manejo más especializado cuyos detalles se salen del ámbito de esta guía.

Referencias

1. Aschner P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. *Av en Diabetol.* 2010; 95-100.
2. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, Khunti K, Rutten GEHM, Sandbæk A, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Lancet.* 2011 Jul; 378 (9786): 156-67.
3. Aschner PJ, Ruiz AJ. Metabolic memory for vascular disease in diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2012 Jun; 14 Suppl 1: S68-74.
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Oct; 359 (15): 1577-89.
5. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Jun; 358 (24): 2545-59.
6. 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. *N Engl J Med.* 2008 Jun; 358 (24): 2560-72.
7. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009 Jan; 360 (2): 129-39.
8. Czupryniak L. Guidelines for the management of type 2 diabetes: is ADA and EASD consensus more clinically relevant than the IDF recommendations? *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2009 Dec [cited 2014 May 27]; 86 Suppl 1: S22-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20115928>
9. De Diabetes AL. Guías ALAD 2013 para el Diagnóstico y Manejo de la Diabetes *Mellitus* tipo 2 con Medicina basada en Evidencia. *Rev la ALAD.* 2013;
10. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. AACE/ACE Consensus Statement Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes *Mellitus* : An Algorithm for Glycemic Control AACE/ACE Glycemic Control Algorithm Cons. *Endocr Pract.* 2009; 15 (6): 463-89.

11. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* [Internet]. 2010 Jul; 14 (36): 1-248. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20646668>
12. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003 Jan; 348 (5): 383-93.
13. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Feb 7; 358 (6): 580-91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18256393>
14. Guías ALAD de diagnóstico control y tratamiento de la Diabetes *Mellitus* Tipo 2. - Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes.2013.
15. Ringborg A, Cropet C, Jönsson B, Gagliardino JJ, Ramachandran A, Lindgren P. Resource use associated with type 2 diabetes in Asia, Latin America, the Middle East and Africa: results from the International Diabetes Management Practices Study (IDMPS). *Int J Clin Pract*. 2009 Jul; 63 (7): 997-1007.
16. Nam Han Cho. David Whiting. Leonor Guariguata. ATLAS de la DIABETES de la FID. 6th ed. 2014. 11-149.

2. Alcances y objetivos de la guía

El proceso de desarrollo de la guía se describe detalladamente en el manual para desarrollo de guías de práctica clínica y en la actualización de dicha metodología (disponible en la página Web del Ministerio de Salud y Protección Social).

Dicho manual se generó en un proceso con dos componentes fundamentales: Uno técnico, basado en el análisis de la mejor evidencia disponible en el tema, y uno participativo en el que múltiples grupos de expertos y de organizaciones interesadas hicieron su aporte en la generación del manual.

El presente documento hace referencia a los objetivos y al alcance de la Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes tipo 2 en la población mayor de 18 años. En éste, se define con precisión cuáles son los tópicos que se abordarán y los que no se abordarán en la Guía.

Objetivos generales

Brindar parámetros de práctica clínica, basados en la mejor evidencia disponible para la atención en salud y utilización racional de recursos en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes tipo 2 en la población mayor de 18 años.

Objetivos específicos

- Determinar la utilidad, en nuestro medio, de estrategias de tamización como herramienta para la detección y diagnóstico temprano de la diabetes *mellitus* tipo 2.
- Indicar las intervenciones farmacológicas y dentro de un plan de manejo multifactorial, escalonado de menor a mayor complejidad, haciendo énfasis en la efectividad y seguridad, con miras a que sean aplicables a la mayoría de los pacientes diabéticos tipo 2 en atención primaria.
- Definir estrategias para la detección temprana de las complicaciones renales y cardiovasculares en los pacientes con diabetes tipo 2.

Población

Grupos que se consideran

Esta Guía considerará los siguientes grupos de pacientes:

- a. Las recomendaciones van dirigidas a adultos mayores de 18 años en riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 o con diagnóstico establecido de diabetes tipo 2.

Grupos que NO se toman en consideración

En esta Guía no se contemplan los pacientes con las siguientes características:

- a. Las recomendaciones no van dirigidas al manejo de aquellos pacientes que resulten con alto riesgo de desarrollar diabetes durante el proceso diagnóstico de diabetes, tales como los que resulten con glucemia de ayuno alterada y/o intolerancia a la glucosa y cuyo estado se ha identificado como pre-diabetes.
- b. El manejo específico de las complicaciones en pacientes con diagnóstico de diabetes *mellitus*, como por ejemplo enfermedad renal crónica estadios IV o V.
- c. El manejo específico de la obesidad en el contexto de diabetes *mellitus*, entendiendo que si bien es fundamental el tratamiento de la misma, será abordado en una guía independiente.

Ámbito asistencial

Usuarios Diana

Dada la importancia de esta patología, se hace necesario que las recomendaciones de la guías de práctica clínica no sean dirigidas solamente a el medico supra-especialista, sino para todo el personal clínico asistencial que tenga a su cargo la detección temprana, atención integral y seguimiento de la diabetes tipo 2 en el adulto; en los diferentes niveles de atención. Esto incluye:

- Los médicos generales, internistas y médicos de familia, los especialistas en endocrinología y en general toda la población médica, que tiene como una de sus responsabilidades el tamizado y manejo inicial, o remisión, del paciente con diabetes tipo 2.
- Personal del área de la salud que trabaja en clínicas de atención primaria de diabetes, así como los que trabajan en programas de educación en diabetes.
- Los especialistas en nutrición y nutrición clínica.
- El personal de las aseguradoras y prestadores de servicios de salud en sus programas de promoción y prevención, tamizado y control de prevención primaria y secundaria de enfermedades cardio y cerebrovasculares.
- Los pacientes con diabetes tipo 2 o con alteraciones de la glucemia.

Al ser una Guía del Ministerio de Salud y Protección Social, las recomendaciones generadas sólo serán aplicables en el contexto nacional.

Aspectos clínicos abordados por la Guía:

La Guía se referirá a los métodos de detección temprana, diagnóstico, e intervenciones terapéuticas usadas para el manejo y seguimiento de la diabetes tipo 2 en adultos.

Abordará los siguientes aspectos del manejo clínico:

- a. Aspecto 1. Tamización.
- b. Aspecto 2. Diagnóstico.
- c. Aspecto 3. Medidas farmacológicas adicionales a la intervención con cambios de estilo de vida.
- d. Aspecto 4. Detección de complicaciones.

Aspectos clínicos cubiertos por la Guía:

La guía NO cubrirá los siguientes aspectos clínicos:

- a. La prevención primaria de diabetes *mellitus*.
- b. El manejo de aquellos pacientes que resulten con alto riesgo de desarrollar diabetes durante el proceso diagnóstico de diabetes, tales como los que resulten con glucemia de ayuno alterada y/o intolerancia a la glucosa y cuyo estado se ha identificado como pre-diabetes.
- c. El manejo específico de la obesidad en el contexto de pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2

3. Resumen de recomendaciones

TEMA 1. TAMIZACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

El diagnóstico de la diabetes *mellitus* se puede hacer con cualquiera de los siguientes criterios:

- Glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl
- Glucemia plasmática a las dos horas de tomar una carga de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua ≥ 200 mg/dl. Esta es una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) y se toman dos muestras: una basal y otra a las 2 h de la carga.
- HbA1c en cualquier momento $\geq 6,5$ %

En presencia de síntomas (poliuria, polidipsia y pérdida de peso) basta con una glucemia plasmática al azar ≥ 200 mg/dl para establecer el diagnóstico.


PREGUNTA CLÍNICA 1

¿Debería utilizarse el FINDRISC es una prueba adecuada para tamización de diabetes no diagnosticada, en población colombiana adulta?

Pregunta clínica formato PICO

| Población | Intervención | Comparación | Desenlaces |
|--|---|--|---|
| Adultos > 18 años que residen en Colombia. | Una estrategia que incluya: Tamización con cuestionario FINDRISC. Medición de glucemia ayunas cuando puntaje sea ≥ 12 . (gráfico 1) Tratamiento de personas con diagnóstico de diabetes | No hacer estrategia alguna de tamización. Medición directa de glucemia ayunas como prueba tamización y diagnóstico \rightarrow tratamiento de personas con diagnóstico de diabetes. | Falsos positivos: (Molestias asociadas a la realización de exámenes innecesarios) Falsos negativos: (Desenlaces negativos asociados a no detectar, y por tanto no tratar tempranamente a los pacientes con diabetes <i>mellitus</i>) Conciencia de riesgo. |

RECOMENDACIONES:

1. Se recomienda el uso del FINDRISC (estableciendo el punto de corte en 12), como método de tamización de DMT2 en adultos en Colombia. 

Recomendación fuerte a favor.

Calidad de la evidencia Moderada $\oplus\oplus\oplus\ominus$

| |
|--|
| Prueba FINDRISC para tamizaje de Diabetes u otras anormalidades de la regulación de la glucosa* |
| Nombre _____ Teléfono _____ |
| 1. Edad _____ años cumplidos |
| <input type="checkbox"/> Menos de 45 años (0 p.) <input type="checkbox"/> 45-54 años (2 p.) <input type="checkbox"/> 55-64 años (3 p.) <input type="checkbox"/> Más de 64 años (4 p.) |
| 2. Índice de masa corporal: Peso ____ kg, talla ____ mt, IMC: ____ kg/m² |
| <i>(Se calcula dividiendo el peso en kilos) por la talla en metros elevada al cuadrado. Ej.: Peso 70 kg/Talla 1,70 m al cuadrado = 70/2,89 = 24,2 kg/m²)</i> <input type="checkbox"/> Menor de 25 kg/m ² (0 p.) <input type="checkbox"/> Entre 25-30 kg/m ² (1 p.) <input type="checkbox"/> Mayor de 30 kg/m ² (3 p.) |
| 3. Perímetro de cintura _____ cm |
| <i>Pasar el metro en medio del reborde costal y la cresta ilíaca de ambos lados y totalmente horizontal (aunque no pase por el ombligo). La persona debe respirar normalmente un par de veces y se toma la medida menor (cuando exhale el aire)</i> Hombres <input type="checkbox"/> Menos de 94 cm (0 p.) <input type="checkbox"/> Igual o mayor a 94 cm (4 p.) |

| |
|--|
| <p>Mujeres <input type="checkbox"/> Menos de 90 cm (0 p.) <input type="checkbox"/> Igual o mayor a 90 cm (4 p.)</p> |
| <p>4. ¿Realiza habitualmente (a diario) al menos 30 minutos de actividad física, en el trabajo y/o en el tiempo libre?:</p> <p><input type="checkbox"/> Sí (0 p.) <input type="checkbox"/> No (2 p.)</p> |
| <p>5. ¿Con qué frecuencia come verduras o frutas?:</p> <p><input type="checkbox"/> Todos los días (0 p.)</p> <p><input type="checkbox"/> No todos los días (1 p.)</p> |
| <p>6. ¿Toma medicación para la hipertensión regularmente?:</p> <p><input type="checkbox"/> No (0 p.) <input type="checkbox"/> Sí (2 p.)</p> |
| <p>7. ¿Le han encontrado alguna vez valores de glucosa altos? <i>(Ej. en un control médico, durante una enfermedad, durante el embarazo)</i></p> <p><input type="checkbox"/> No (0 p.) <input type="checkbox"/> Sí (5 p.)</p> |
| <p>8. ¿Se le ha diagnosticado diabetes (tipo 1 o tipo 2) a alguno de sus familiares? (Nota: La diabetes "por edad" o "ya de viejo" también cuenta)</p> <p><input type="checkbox"/> Sí: padres, hermanos o hijos (5 p.)</p> <p><input type="checkbox"/> Sí: abuelos, tíos, primos hermanos (3 p.)</p> <p><input type="checkbox"/> Otros parientes o ninguno (0 p.)</p> |
| <p>Puntaje Total (máximo 26 p.)</p> <p><input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Interpretación del puntaje: Igual o mayor a 12 = Alta probabilidad de tener Diabetes u otra anomalía de la regulación de la glucosa</p> |

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA:

- El FINDRISC debe ser aplicado por personal familiarizado con la herramienta.
- Se debe realizar una prueba diagnóstico de la diabetes *mellitus* tipo 2 a todas las personas que tengan un puntaje ≥ 12 en el FINDRISC.
- La prueba diagnóstica más apropiada es la medición de una glucemia plasmática en ayunas
- Si es la preferencia del paciente, puede realizarse glucemia plasmática en ayuno como prueba inicial de tamización y diagnóstico de la diabetes *mellitus* tipo 2.
- En las personas con un puntaje ≥ 12 en el FINDRISC que no cumplan criterios diagnóstico de la diabetes *mellitus* tipo 2 se recomienda establecer la presencia de categorías con riesgo aumentado de diabetes (prediabetes)* para incluirlos en programas de prevención de DM.

*Categorías con riesgo aumentado de diabetes:

- - Glucemia de ayuno alterada: Glucemia plasmática ayuno entre 100 y 125 mg/dl
- - Intolerancia a la glucosa: Glucemia a las 2 h entre 140 y 199 mg/dl en una PTOG
 - En todos los casos debe hacerse educación sobre estilos de vida saludable, enfatizando en el control de los factores de riesgo para DM que fueron identificados con la escala.
 - A las personas con puntaje menor a 12 en el FINDRISC, se les debe instruir sobre la importancia de estilos de vida saludable y realizar nueva tamización a los 3 años.

PREGUNTA CLÍNICA 2

¿Debe utilizarse la hemoglobina glicosilada (HbA1c) para sustituir a la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), para el diagnóstico de diabetes?

Pregunta clínica en formato PICO

| Población | Intervención | Comparación | Desenlaces |
|--|--|--|---|
| Adultos que resultan con tamización positiva | Hemoglobina glicosilada (Diferentes puntos de corte) y tratamiento a aquellos pacientes con resultado positivo. | Prueba de tolerancia oral a la glucosa, y tratamiento a aquellos con resultado positivo. | Falsos positivos: (Consecuencias negativas de tratamiento innecesario) Falsos negativos: (Desenlaces negativos asociados a no tratar tempranamente a los pacientes con diabetes <i>mellitus</i>) |

RECOMENDACIONES:

2. Se sugiere utilizar la hemoglobina glicosilada (HbA1c) como estrategia para diagnosticar diabetes *mellitus* tipo 2 en pacientes con glucemia plasmática en ayunas entre 100 y 125 mg/dl. También se puede utilizar para corroborar el diagnóstico cuando el resultado de la glucemia plasmática en ayunas es equívoco*. Un valor $\geq 6,5$ % confirma el diagnóstico. 🔑

Recomendación débil a favor de su uso.

Calidad de la evidencia Baja ⊕⊕⊖⊖

3. Se sugiere utilizar la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) como estrategia para el diagnóstico de la diabetes *mellitus* tipo 2 en pacientes con glucemia plasmática en ayunas entre 100 y 125 mg/dl que manifiesten su preferencia por esta estrategia. También se puede utilizar para corroborar el diagnóstico cuando el resultado de la glucemia plasmática en ayunas es equívoco*. Un valor ≥ 200 mg/dl a las 2 h de ingerir una carga de 75 g de glucosa confirma el diagnóstico. 🔑

Recomendación débil a favor de su uso.

Calidad de la evidencia Alta ⊕⊕⊕⊕

*Se considera glucemia plasmática en ayunas equívoca cuando las 2 mediciones de glucemia son *divergentes*; es decir, una es > 125 , y la otra, menor.

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA:

- Los centros que realizan la prueba de HbA1c deberán cumplir con las normas internacionales, garantizando que los kits disponibles en el país y los métodos sean certificados por la NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program - www.ngsp.org).
- En caso que la sospecha clínica de DMT2 sea alta en la prueba de tamización y la HbA1c se encuentre por debajo de 6,5 %, se deberá realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) para confirmar el diagnóstico o para establecer la presencia de categorías con riesgo aumentado de diabetes (prediabetes)* para incluirlos en programas de prevención de DMT2.

* Categorías con riesgo aumentado de diabetes:

- - Glucemia de ayuno alterada: Glucemia plasmática ayuno entre 100 y 125 mg/dl
 - - Intolerancia a la glucosa: Glucemia a las 2 horas entre 140 y 199 mg/dl en una PTOG
-
- ✓ La prueba PTOG detecta más casos de diabetes que la HbA1c y por consiguiente resulta ser más costo-efectiva. Se debe utilizar cuando se desea diagnosticar al mayor número de personas que tienen diabetes.
 - ✓ En todos los casos en que se diagnostique DMT2, se debe medir la HbA1c al comienzo para utilizarla en la toma de decisiones sobre el tratamiento a seguir y para poder evaluar posteriormente el efecto del tratamiento.
 - ✓ En todos los casos en los que se descarte el diagnóstico de DMT2 debe hacerse educación sobre estilos de vida saludable, enfatizando en el control de los factores de riesgo para DMT2 que fueron identificados inicialmente en tamización.

TEMA 2. MANEJO INICIAL DE LA DIABETES TIPO 2

El objetivo fundamental del tratamiento consiste en lograr cambios intensivos en el estilo de vida que conduzcan a un control metabólico permanente mediante la normalización y mantenimiento del peso y el incremento persistente de la actividad física

La persona con DMT2 y exceso de peso debe entrar a un programa que le ayude a hacer una dieta con la reducción de ingesta calórica necesaria para perder peso y alcanzar un índice de masa corporal cercano a 25 kg/m².

La dieta debe ser fraccionada y balanceada, teniendo en cuenta la edad y la actividad del sujeto.

Se debe reducir el consumo de alimentos fuentes de carbohidratos simples y de grasas saturadas y trans, que se pueden sustituir por grasas provenientes de pescados y de aceites vegetales como el de canola y de oliva.

Se debe aumentar el consumo de frutas y verduras como fuentes de fibra y antioxidantes. También el de leguminosas como fuente de proteína y fibra, teniendo en cuenta su contenido calórico.

El manejo de los pacientes con DMT2 debe ser multifactorial para lograr un control adecuado de todos los factores de riesgo cardiovasculares como la hiperglucemia, la dislipidemia, la hipertensión arterial y el tabaquismo.

Todo paciente con DMT2 debe ingresar a un programa educativo que lo apoye para que modifique su estilo de vida, alcance los objetivos terapéuticos y prevenga las complicaciones de la diabetes.

El programa educativo debe ser continuo y debe estar liderado por un profesional de la salud certificado en educación diabetológica, con el apoyo de profesionales en otras áreas de la salud como nutrición, enfermería, educación física, psicología, podología y odontología.

El tratamiento farmacológico se comienza usualmente con antidiabéticos orales cuando el paciente está clínicamente estable, aunque tenga una HbA1c muy elevada. El descenso de la HbA1c es directamente proporcional al grado de elevación inicial de la misma.

Cuando el paciente se encuentra muy sintomático y clínicamente inestable, con pérdida aguda de peso, signos de deshidratación, evidencia de cetosis y glucemias muy elevadas, se recomienda iniciar insulina aunque luego se pueda retirar gradualmente.

Cuando el paciente con DMT2 tiene una obesidad mórbida, con un IMC ≥ 35 kg/m², se puede beneficiar si ingresa a un programa dirigido a practicarle una cirugía bariátrica en caso de que reúna los criterios a favor, no tenga contraindicaciones y demuestre estar dispuesto a cambiar intensivamente su estilo de vida.


PREGUNTA CLÍNICA 3

¿En personas adultas con diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) recién diagnosticada, se puede iniciar manejo solamente con cambios intensivos de estilo de vida?

Pregunta clínica formato PICO


| Población | Intervención | Comparación | Desenlaces |
|---|---|---|--|
| Personas adultas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 recién diagnosticada que residen en Colombia | Cambios intensivos de estilo de vida: Dieta, ejercicio o ambos | Cambios usuales en el estilo de vida y/o antidiabéticos | 1. Mortalidad 2. Complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) 3. Complicaciones macrovasculares (ACV, IAM, EAP) 4. HbA1c 5. Calidad de vida. 6. Glicemia postprandial 7. Hipoglicemia 8. Ganancia de peso |

RECOMENDACIONES:

4. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada, no se recomienda como tratamiento inicial el manejo únicamente con cambios en el estilo de vida. 


Recomendación fuerte en contra de la intervención.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

5. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada, se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico con metformina de forma simultánea con los cambios en el estilo de vida, aunque el valor inicial de HbA1c esté cercano a la meta. 


Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

6. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada, se sugiere que los cambios en el estilo de vida incluyan los componentes de la dieta mediterránea. 


Recomendación débil a favor.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

7. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada, se sugiere que los cambios en el estilo de vida incluyan ejercicio aeróbico de moderada intensidad. 

Recomendación débil a favor.

Calidad de la evidencia Baja ⊕⊕⊖⊖

8. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada, se sugiere que los cambios en el estilo de vida incluyan ejercicio de resistencia, en los casos en los que se haga manifiesta dicha preferencia. 

Recomendación débil a favor.

Calidad de la evidencia muy Baja ⊕⊖⊖⊖

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA:

Cuando se inicie el cambio de estilo de vida se debe tener en cuenta los siguientes elementos:

- Se recomienda adaptar la dieta mediterránea a las características del medio, pero conservando el predominio del consumo de vegetales, hortalizas, legumbres, cereales integrales, frutas enteras, frutos secos y aceite de oliva o nueces. Incluye consumo moderado de pescado, aves, productos lácteos bajos en grasa y vino con las comidas si forma parte del hábito del paciente. El consumo de carnes rojas, huevos y granos refinados debe ser esporádico.
- El consumo habitual de alcohol no se debe estimular.
- El ejercicio aeróbico incluye actividades como montar en bicicleta, caminar, nadar, bailar y movimientos rítmicos repetidos (≥ 10) de un mismo grupo muscular. La frecuencia debe ser igual o mayor a 150 minutos por semana y la intensidad no debe exceder una frecuencia cardíaca equivalente a $(220 - \text{edad}) \times 0,7$.
- El ejercicio de resistencia incluye rutina con pesas que debe ser gradual en la cantidad de peso y la frecuencia.

- Se sugiere, en pacientes con DMT2 recién diagnosticada que tengan limitaciones físicas que le impidan la movilidad, individualizar la prescripción de ejercicio y que sea valorado por un fisiatra o un médico del deporte.
- Si el paciente está clínicamente inestable es preferible aplazar el comienzo del ejercicio hasta que esté compensado clínicamente.
- La metformina debe dosificarse en forma gradual partiendo de 500 mg al día hasta llegar a 1000 mg dos veces al día para evitar intolerancia gastrointestinal (náuseas, dolor abdominal, diarrea).
- Se debe reducir la dosis de metformina a un máximo de 1000 mg al día cuando la tasa de filtración glomerular esté por debajo de 50 ml/min y se debe suspender cuando esté por debajo de 30 ml/min. Está contraindicada también cuando hay un riesgo alto de acidosis láctica, como en estados de hipoxemia severa, falla hepática y alcoholismo.
- Cuando la metformina está contraindicada o no se tolera, se puede reemplazar como tratamiento inicial por cualquiera de los otros antidiabéticos orales que esté aprobado para monoterapia.

PREGUNTA CLÍNICA 4

¿En personas adultas con diabetes *mellitus* tipo 2 recién diagnosticada, cuándo se debe iniciar un manejo con más de un medicamento para obtener un control glucémico adecuado?

Pregunta clínica en formato PICO

| Población | Intervención | Comparación | Desenlaces |
|---|--|-----------------------------|---|
| Personas adultas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 recién diagnosticada que residen en Colombia. (Se definirán subgrupos de acuerdo a los estudios incluidos) | Metformina asociada a alguno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Sulfonilureas • Tiazolidinedionas • Inhibidores DPP4 • Agonistas receptor GLP1 • Inhibidores SGLT2 | Metformina como monoterapia | <ol style="list-style-type: none"> 1. Mortalidad 2. Complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) 3. Complicaciones macrovasculares (ACV, IAM, EAP) 4. HbA1c 5. Calidad de vida. 6. Hipoglicemia 7. Ganancia de peso 8. Abandono (adherencia). |

RECOMENDACIONES:

9. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada y niveles de HbA1c > 8 %, se recomienda utilizar terapia combinada desde el inicio con metformina y otro antidiabético oral. 🔑


Recomendación fuerte a favor.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

10. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada en quienes se decida implementar terapia combinada desde el inicio, se recomienda la asociación de metformina a un inhibidor de DPP-4 🔑


Recomendación fuerte a favor.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

11. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada en quienes se decida terapia combinada desde el inicio, se sugiere la combinación de metformina con un inhibidor SGLT-2, como una alternativa a la combinación de metformina con inhibidor DPP-4 


Recomendación débil a favor.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

12. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada y HbA1c > 9 % que no puedan utilizar la combinación de metformina con iDPP4 o iSGLT2. se sugiere la combinación de metformina con una sulfonilurea que tenga bajo riesgo de hipoglucemia (glimepirida o glicazida). 


Recomendación débil a favor.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

13. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada, se sugiere *no usar* la combinación de metformina con glibenclamida, por el alto riesgo de hipoglucemia. 

Recomendación débil en contra.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

14. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada, se sugiere *no usar* la combinación de metformina con tiazolidinediona, por el riesgo aumentado de desarrollar edemas, falla cardiaca o fracturas. 

Recomendación fuerte en contra.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA:

- Se deben preferir las combinaciones fijas de metformina con otro antidiabético oral siempre que estén disponibles porque mejoran la adherencia.
- La dosis de los inhibidores DPP4 debe ajustarse cuando la tasa de filtración glomerular descienda por debajo de 50 ml/min, con excepción de linagliptina.
- Se recomienda en pacientes con DMT2 en quienes se decida el uso de sulfonilureas, hacer énfasis en la educación y realizar auto monitoreo de glucosa para detectar y tratar apropiadamente los episodios de hipoglucemia.

- No se recomienda usar sulfonilureas cuando la tasa de filtración glomerular descienda por debajo de 30 ml/min, con excepción de glipizida.
- Se recomienda vigilar y tratar oportunamente las infecciones genitourinarias cuando se usan los inhibidores SGLT2. Su eficacia tiende a disminuir a medida que la función renal se deteriora significativamente.
- Si se presentan hipoglucemias con el uso de sulfonilureas, se debe considerar el cambio a medicamentos que no causen hipoglucemia.

TEMA 3. FALLA AL TRATAMIENTO INICIAL

El objetivo fundamental de la terapia farmacológica es lograr un adecuado control metabólico, manteniendo la HbA1c en la meta deseada sin causar efectos adversos y sin interferir negativamente en los cambios del estilo de vida

Si no se logra llevar la HbA1c a la meta en un lapso de 3 a 6 meses con el manejo inicial o si después de haberlo logrado ésta se eleva de nuevo, se debe intensificar el tratamiento y agregar otro antidiabético.


PREGUNTA CLÍNICA 5

¿En pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y no han alcanzado metas de control, cuál de los siguientes antidiabéticos se considera indicado como adición al tratamiento (segundo antidiabético), Sulfonilureas, Inhibidores DPP4, tiazolidinedionas, Análogos GPL1, inhibidores SGLT2, o Insulina basal?

Pregunta Clínica en formato PICO


| Población | Intervención | Comparación | Desenlaces |
|---|--|---|---|
| Pacientes adultos con DM 2 que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y no han alcanzado metas de control. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Sulfonilureas 2. Tiazolidinedionas 3. Inhibidores DPP4. 4. Análogos GPL1. 5. Inhibidores SGLT2. 6. Insulina basal. | Entre ellas o ningún manejo adicional (metformina como monoterapia) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Mortalidad 2. Complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) 3. Complicaciones macrovasculares (ACV, IAM, EAP) 4. HbA1c 5. Calidad de vida. 6. Hipoglucemia 7. Ganancia de peso 8. Abandono (adherencia). |

RECOMENDACIONES:

15. En los pacientes con DMT2 que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina como monoterapia (HbA1c > 7 %), se recomienda adicionar un segundo antidiabético oral 


Recomendación fuerte a favor.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

16. En los pacientes con DMT2 que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina como monoterapia (HbA1c > 7 %), se recomienda, como primera opción, adicionar un inhibidor DPP-4 


Recomendación fuerte a favor.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

17. En los pacientes con DMT2 que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina como monoterapia (HbA1c > 7 %), se sugiere adicionar inhibidor SGLT2 como alternativa al iDPP-4 


Recomendación débil a favor.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

18. En los pacientes con DMT2 que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina como monoterapia (HbA1c > 7 %), se sugiere agregar una sulfonilureas que tenga bajo riesgo de hipoglucemia (glimepirida, glicazida) cuando no se hallen disponibles o estén contraindicados los iDPP-4 y los iSGLT2. 


Recomendación débil a favor.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

19. Se sugiere NO adicionar glibenclamida al manejo de los pacientes con DMT2 que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina por el alto riesgo de hipoglucemia. 


Recomendación débil en contra.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

20. Se sugiere *no adicionar* tiazolidinedionas al manejo de los pacientes con DMT2 que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina por el mayor riesgo de edema, falla cardíaca y fracturas con esta terapia. 

Recomendación débil en contra.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

21. Se sugiere la adición de un agonista de GLP-1 al manejo de los pacientes con DMT2 que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina por el potencial beneficio sobre la reducción de peso. 

Recomendación fuerte a favor.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA:

- Siempre que se detecte una falla en el logro de las metas terapéuticas con los fármacos, se deben revisar e intensificar también los cambios del estilo de vida hasta donde sea posible.
- La intensificación de los cambios en el estilo de vida debe incluir una pérdida de significativa de peso. Al respecto, se debe tener en cuenta que las sulfonilureas y las tiazolidinedionas lo incrementan, los inhibidores DPP4 no lo modifican, la metformina puede bajarlo y los inhibidores SGLT2 lo reducen al igual que los agonistas del receptor de GLP1.
- Se debe brindar educación desde el inicio a los pacientes que requieran sulfonilureas con el fin de prevenir, detectar y tratar oportunamente los episodios de hipoglucemia.
- Si se presentan hipoglucemias con la adición de sulfonilureas, se debe considerar el cambio a medicamentos que no causen hipoglucemia.
- La adición de un agonista del receptor de GLP-1 requiere educar al paciente en el uso de la inyección subcutánea y la titulación de la dosis que debe incrementarse gradualmente para minimizar los efectos gastrointestinales como la náusea y el vómito.
- Cuando el paciente se encuentra muy sintomático y clínicamente inestable, con pérdida aguda de peso, signos de deshidratación, evidencia de cetosis y glucemias muy elevadas, se recomienda agregar insulina


PREGUNTA CLÍNICA 6

¿En pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y un segundo medicamento antidiabético y no han alcanzado metas de control, cuál antidiabético se considera indicado como adición al tratamiento (tercer antidiabético)?

Pregunta clínica en formato PICO


| Población | Intervención | Comparación | Desenlaces |
|---|----------------------------------|--|--|
| Pacientes adultos con DM 2 que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y un segundo medicamento antidiabético y no han alcanzado metas de control | -Insulina basal (NPH O Análogos) | -Agonistas GLP1 -Tercer antidiabético oral (Diferente al aceptado en la pregunta 5) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Mortalidad 2. Complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) 3. Complicaciones macrovasculares (ACV, IAM, EAP) 4. HbA1c 5. Calidad de vida. 6. Hipoglucemia 7. Ganancia de peso 8. Abandono (adherencia) |

RECOMENDACIONES:

22. Se sugiere como tercera medicación antidiabética agregar insulina basal a los pacientes que con la combinación de dos fármacos fallen en alcanzar su meta de HbA1c y no estén obesos (IMC < 30). 


Recomendación débil a favor.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

23. Se sugiere la adición de agonista de GLP-1 como tercera medicación antidiabética a los pacientes que fallen a la terapia oral combinada y persistan obesos (IMC ≥ 30). En este caso los dos medicamentos orales a utilizar serán metformina e inhibidores SGLT2. 

Recomendación débil a favor.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

24. Se sugiere considerar la asociación de metformina, inhibidores de SGLT-2 y agonista de GLP-1 únicamente en los pacientes que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina con terapia dual y que persistan obesos (IMC \geq 30). 

Recomendación débil a favor.

Consenso de expertos

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA:

- La insulina NPH se puede utilizar como insulina basal cuando se inyecta a la hora de acostarse, hacia las 10-11 p. m.
- Las insulinas análogas de acción prolongada (glargina, detemir, degludec) tienen menor riesgo de hipoglucemia cuando se comparan con la insulina NPH, por lo cual se prefieren cuando se desea que el paciente se mantenga en un control óptimo evitando hipoglucemias, o cuando estas se presentan al intentar alcanzar la meta de control glucémico. Estas insulinas se inyectan una vez al día a una hora fija, excepto el detemir que puede administrarse dos veces al día si es necesario.
- La dosis inicial de insulina basal es de 10 unidades/día o de 0,2 unidades/kg de peso/día. Existen varios algoritmos para titularla, y todos se basan en incrementar la dosis en 2 a 4 unidades a la vez si la glucemia en ayunas está por encima del valor prefijado por dos a tres días seguidos o en el promedio de ese mismo intervalo.
- Los agonistas del receptor de GLP-1 requieren una titulación progresiva para minimizar los efectos secundarios gastrointestinales y cada uno tiene sus instrucciones al respecto. Así mismo cada uno tiene su propia forma de administración que puede ser una o dos veces al día o inclusive semanal.
- Cuando no se logra la respuesta esperada con la insulina basal o con los agonistas del receptor GLP-1, se pueden combinar o utilizar esquemas de insulino terapia intensiva. Sin embargo en estos casos se recomienda que un equipo especializado reevalúe la meta y la necesidad de intensificar el tratamiento en cada paciente.
- Durante la terapia con antidiabéticos orales que puedan causar hipoglucemia y con insulina, se debe educar al paciente en la detección temprana de los síntomas de hipoglucemia, así como en las acciones correctivas en caso de que se presente. Se debe poner especial cuidado en este sentido a la combinación de insulina con tratamientos que incluyan sulfonilureas. Si

se presentan hipoglucemias y la insulina sigue siendo necesaria, se debe cambiar la sulfonilurea por otro medicamento que no cause hipoglucemia.

TEMA 4. METAS DEL CONTROL GLUCÉMICO

En los estudios clínicos controlados a largo plazo y su posterior seguimiento se ha demostrado que alcanzar y mantener una HbA1c promedio de 7 % reduce la incidencia de complicaciones micro y macrovasculares de la DMT2.

El límite superior normal analítico de la HbA1c está alrededor de 6 % pero los estudios clínicos controlados no han mostrado que la intensificación del tratamiento para alcanzar una HbA1c normal (< 6,5 %) produzca beneficios que superen los riesgos en la mayoría de los pacientes con DMT2.

El control metabólico de los pacientes con DMT2 debe estar dirigido a alcanzar y mantener una meta de HbA1c $\leq 7\%$ sin que esto produzca riesgos que superen los beneficios y evitando hasta donde sea posible los efectos adversos y el deterioro de la calidad de vida.

En pacientes con DMT2 sin comorbilidades serias y con edad ≤ 65 años se puede disminuir los niveles de HbA1c hasta 6,5 %, especialmente si ya tienen indicios de microangiopatía. Lo anterior siempre y cuando no produzca riesgos que superen los beneficios y evitando hasta donde sea posible los efectos adversos y el deterioro de la calidad de vida.


PREGUNTA CLÍNICA 7

¿En personas adultas mayores de 65 años con diabetes *mellitus* tipo 2 se requiere una individualización de la meta de control glucémico diferente a la meta de hemoglobina glicosilada igual o menor a 7 %?

Pregunta clínica en formato PICO


| Población | Intervención | Comparación | Desenlaces |
|---|---|---|--|
| Personas con diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> mayores de 65 años | Tratamiento buscando metas de HbA1c < 7 % | Tratamiento buscando metas de HbA1c entre 7 y 8 % | 1. Mortalidad 2. Complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) 3. Complicaciones macrovasculares (ACV, IAM, EAP) 4. Hipoglucemia 5. Calidad de vida. 6. HbA1c 7. Ganancia de peso 8. Abandono (adherencia) |

RECOMENDACIONES:

25. En los pacientes con DMT2 mayores de 65 años, se recomienda *no intensificar* manejo para alcanzar valores de HbA1c cercanos a lo normal (< 6,5 % HbA1c). 

Recomendación fuerte en contra.

Calidad de la evidencia Alta ⊕⊕⊕⊕

26. En los pacientes con DMT2 mayores de 65 años funcionalmente independientes y libres de otras comorbilidades mayores, se recomienda dar manejo dirigido a alcanzar los mismos niveles de HbA1c recomendados para la población menor de 65 años (≤ 7 %). 

Recomendación fuerte a favor.

Calidad de la evidencia Alta ⊕⊕⊕⊕

27. En los pacientes con DMT2 mayores de 65 años que presenten fragilidad*o demencia**, o en quienes se anticipe riesgo aumentado de hipoglucemia***, se sugiere un manejo menos intensivo con valores de HbA1c entre el 7 %y el 8 %.

Recomendación débil a favor.

Consenso de expertos

* Pacientes con fatiga significativa, restricción severa en movilidad y fuerza, con riesgo incrementado de caídas y de institucionalización.

** Pacientes con déficit cognitivo que condiciona problemas significativos de memoria, desorientación, cambios de personalidad, o que tengan dificultades para autocuidado.

*** Pacientes en tratamiento con drogas que causan hipoglucemia (sulfonilureas, metiglinidas o insulina) y tienen otros factores que puedan incrementar este riesgo (depresión, pobre soporte social, inapetencia o intolerancia a la ingesta).

28. En los pacientes con DMT2 que se encuentren en cuidados de fin de vida +, se sugiere limitar el objetivo del tratamiento a evitar la hiperglucemia sintomática.

Recomendación débil a favor.

Consenso de expertos

+ Pacientes que cumplan con los criterios de enfermo en fase terminal definidos en la ley 1733 de 2014 o la resolución 1216 de 2015 (Referente a derecho a morir con dignidad). Se define enfermo en fase terminal a todo aquel que es portador de una enfermedad o condición patológica grave, que haya sido diagnosticada en forma precisa por un profesional de la salud experto, que demuestre un carácter progresivo e irreversible, con pronóstico fatal próximo o en plazo relativamente breve, que no sea susceptible de un tratamiento curativo y de eficacia comprobada, que permita modificar el pronóstico de muerte próxima; o cuando los recursos terapéuticos utilizados con fines curativos han dejado de ser eficaces.

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA:

- Se sugiere, en pacientes con DMT2 que se encuentren en cuidados de fin de vida +, limitar el objetivo del tratamiento a evitar hiperglucemia sintomática.
- Considerando que la población mayor de 65 años es muy heterogénea, es necesario realizar una valoración funcional integral del paciente para establecer los objetivos terapéuticos.

PREGUNTA CLÍNICA 8

¿En personas adultas con diabetes *mellitus* tipo 2 y enfermedad cardiovascular, se requiere una individualización de la meta de control glucémico diferente a la meta de hemoglobina glicosilada igual o menor de 7 %?

Pregunta clínica en formato PICO

| Población | Intervención | Comparación | Desenlaces |
|---|---|---|--|
| En personas adultas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 y enfermedad cardiovascular | Tratamiento buscando metas de HbA1c < 7 % | Tratamiento buscando metas de HbA1c entre 7 y 8 % | 1. Mortalidad 2. Complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) 3. Complicaciones macrovasculares (ACV, IAM, EAP) 4. Hipoglucemia 5. Calidad de vida. 6. HbA1c 7. Ganancia de peso 8. Abandono (adherencia) |

RECOMENDACIONES:

29. En los pacientes con DMT2 y antecedente de enfermedad cardiovascular, *no se recomienda* la intensificación del tratamiento para alcanzar un valor de HbA1c cercano al normal (HbA1c < 6,5 %).



Recomendación fuerte en contra.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

TEMA 5. DETECCIÓN DE COMPLICACIONES

Las personas con DMT2 tienen un riesgo 2 a 4 veces mayor de sufrir un evento coronario en comparación con las personas sin diabetes, y en estudios epidemiológicos se ha demostrado que este riesgo es equivalente al de personas sin diabetes con enfermedad coronaria.

Por ser un equivalente coronario, las personas que tienen DMT2 deben controlar estrictamente los factores de riesgo cardiovasculares, aplicando el mismo manejo estricto que se recomienda en prevención secundaria de enfermedad coronaria para el control de lípidos y presión arterial. Al aplicar este manejo se cuestiona la tamización de enfermedad coronaria mientras no sea sintomática. Las pruebas de tamización para enfermedad coronaria incluyen la prueba de esfuerzo convencional, prueba de estrés farmacológico con ecocardiografía o con imágenes de perfusión por medicina nuclear y la cuantificación del puntaje de calcio coronario por tomografía computarizada. El electrocardiograma suele hacerse de rutina en personas mayores de 40 años pero no se considera una prueba adecuada para tamización de enfermedad coronaria por su baja sensibilidad y especificidad.

El daño vascular producido por la hiperglucemia sostenida en el paciente con DMT2 también se manifiesta en los capilares como micro angiopatía. Las principales manifestaciones clínicas se ven en la retina (retinopatía), el glomérulo (nefropatía) y los nervios periféricos (neuropatía)

Como la DMT2 suele comenzar en forma silenciosa, puede transcurrir un tiempo largo desde el inicio de la enfermedad hasta el diagnóstico y no es infrecuente encontrar manifestaciones clínicas de micro angiopatía en el paciente con DMT2 recién diagnosticada. Esto obliga a la búsqueda sistemática (tamización) de estas complicaciones desde el inicio, y luego anualmente con el fin de evitar su progresión. La tamización de retinopatía se hace mediante la fotografía no midriática de la retina o por oftalmoscopia hecha por un profesional especializado. La tamización de nefropatía se hace

mediendo la presencia de albúmina en la orina y la tasa de filtración glomerular. La tamización de neuropatía se hace evaluando la sensibilidad vibratoria y táctil en tobillos y pies.

PREGUNTA CLÍNICA 9

¿En personas adultas con diabetes *mellitus* tipo 2 y sin síntomas de insuficiencia coronaria se debe hacer tamización para enfermedad arterial coronaria?

Pregunta clínica en formato PICO

| Población | Intervención | Comparación | Desenlaces |
|---|--|--|---|
| Personas adultas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 > 40 años. | Realizar pruebas de tamización (pruebas de detección de isquemia convencional) y tratamiento según hallazgos | No tamización, y control de factores de riesgo (ejemplo: Manejo de dislipidemia, tabaquismo, hipertensión) | 1. Mortalidad 2. Evento cardiovascular (IAM) 3. Complicación de cateterismo innecesario. 4. Consecuencias de falsos negativos. |

RECOMENDACIONES:

30. En los pacientes con DMT2 sin síntomas de insuficiencia coronaria, se sugiere *no hacer* tamización para enfermedad arterial coronaria 🔑

Recomendación débil en contra.

Calidad de la evidencia Baja ⊕⊖⊖⊖

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA:

- En todo paciente con DMT2 se deben manejar los factores de riesgo cardiovascular como si se tratara de una persona con enfermedad coronaria establecida, con excepción de la aspirina en bajas dosis que todavía no se recomienda en todas las personas con DMT2 sin enfermedad cardiovascular establecida.
- El proceso diagnóstico de enfermedad coronaria se debe iniciar cuando el paciente presente síntomas sugestivos de enfermedad coronaria, y según los hallazgos se procederá al tratamiento oportuno y apropiado.
- La persona con DMT2 debe conocer cuáles son los síntomas clásicos de isquemia coronaria y los no clásicos como disnea de aparición repentina, para que los pueda identificar oportunamente.


PREGUNTA CLÍNICA 10

¿En personas adultas con DMT2 cómo debe hacerse el manejo según los resultados de la tamización para albuminuria?

Pregunta clínica en formato PICO

| Población | Intervención | Comparación | Desenlaces |
|--|--|---|--|
| En personas adultas normotensas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2. | Tamizar para detección de micro albuminuria e indicar tratamiento a quienes la presenten con IECA o ARA II | No tamizar y dar tratamiento con IECA o ARA II a toda la población. | 1. Mortalidad 2. Enfermedad cardiovascular 3. Proteinuria 4. Nefropatía diabética estadio III, depuración < 60 ml/min 5. Diálisis. |


RECOMENDACIONES:

31. En los pacientes con DMT2. se sugiere iniciar tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista del receptor de angiotensina 2 (ARA2) cuando se detecte microalbuminuria persistente*, y aunque todavía no tengan hipertensión arterial 

Recomendación débil a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊖⊖⊖.

*≥ 30 mg de albuminuria/g de creatinuria en una muestra aislada de la primera orina de la mañana o ≥ 30 mg de albumina en la orina recolectada durante 24 horas.

32. Se sugiere *no dar tratamiento* con IECA o ARA2 a los pacientes con DMT2 que no presenten hipertensión arterial ni microalbuminuria*. 

Recomendación débil en contra de la intervención.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊖⊖⊖.

*≥ 30 mg de albuminuria/g de creatinuria en una muestra aislada de la primera orina de la mañana o ≥ 30 mg de albumina en la orina recolectada durante 24 horas.

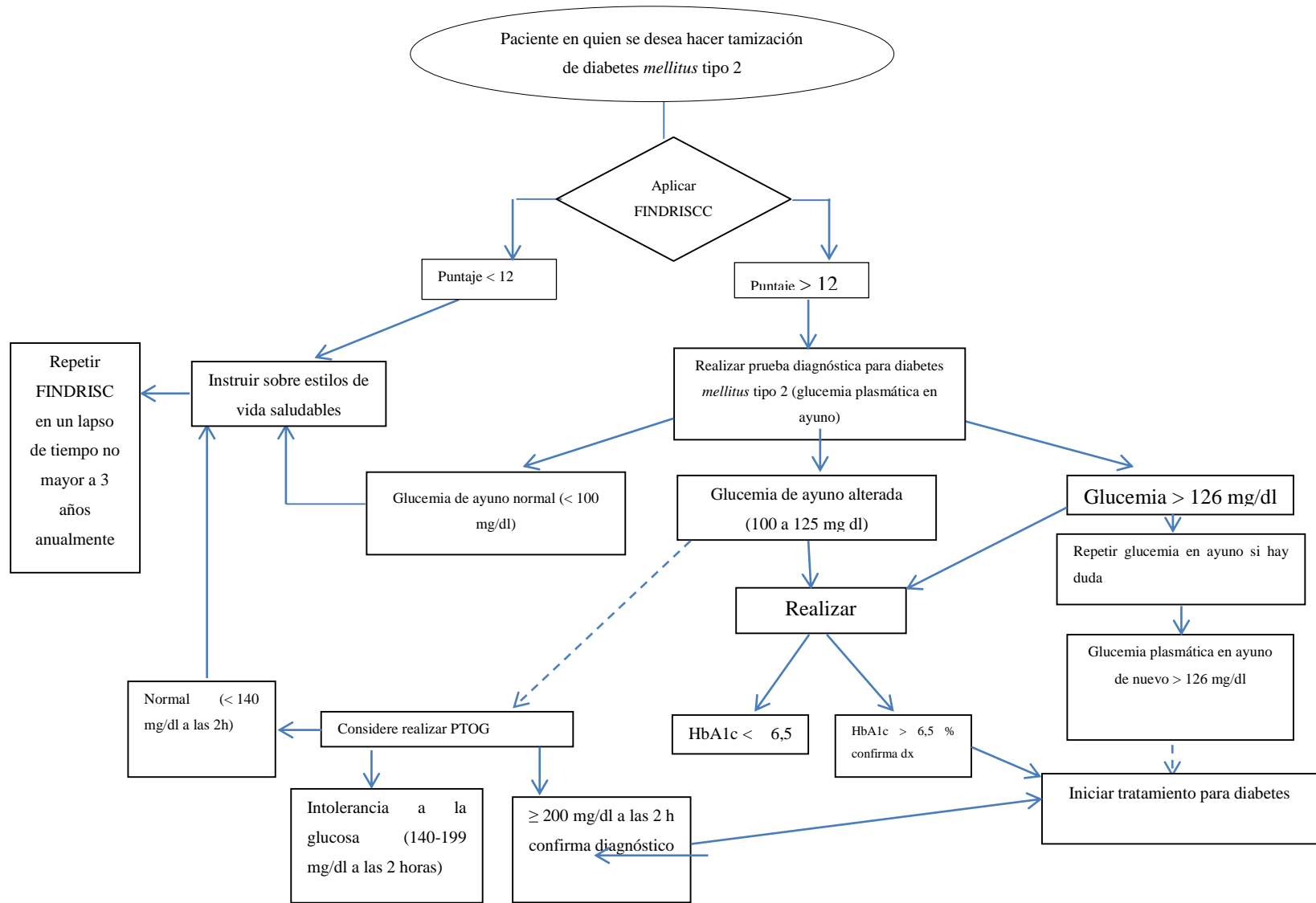
PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA:

- La prueba de tamización para microalbuminuria se debe hacer anualmente desde el momento del diagnóstico. Debido a que existen múltiples factores que pueden aumentar la excreción de albumina de manera transitoria, se debe confirmar su persistencia en al menos 2 de 3 mediciones, en muestras tomadas con intervalos de 4 a 6 semanas
- La nefropatía diabética se diagnostica cuando, además de la presencia de microalbuminuria, la tasa de filtración glomerular (TFG) está por debajo de 60 ml/min. La TFG se calcula utilizando fórmulas como MDRD, Cockcroft o CKD-Epi que tienen en cuenta la creatinina sérica, la edad y en algunas el peso. Además ajustan por sexo femenino y por raza negra.
- En el paciente con DMT2. el control estricto de la hipertensión arterial previene y reduce la progresión de la nefropatía diabética. Se comienza el manejo con IECA o ARA2 pero se pueden agregar otros antihipertensivos si es necesario para lograr una meta de presión arterial sistólica (PAS) entre 130 y 139 mm Hg y de presión arterial diastólica (PAD) ≤ 80 mm Hg.

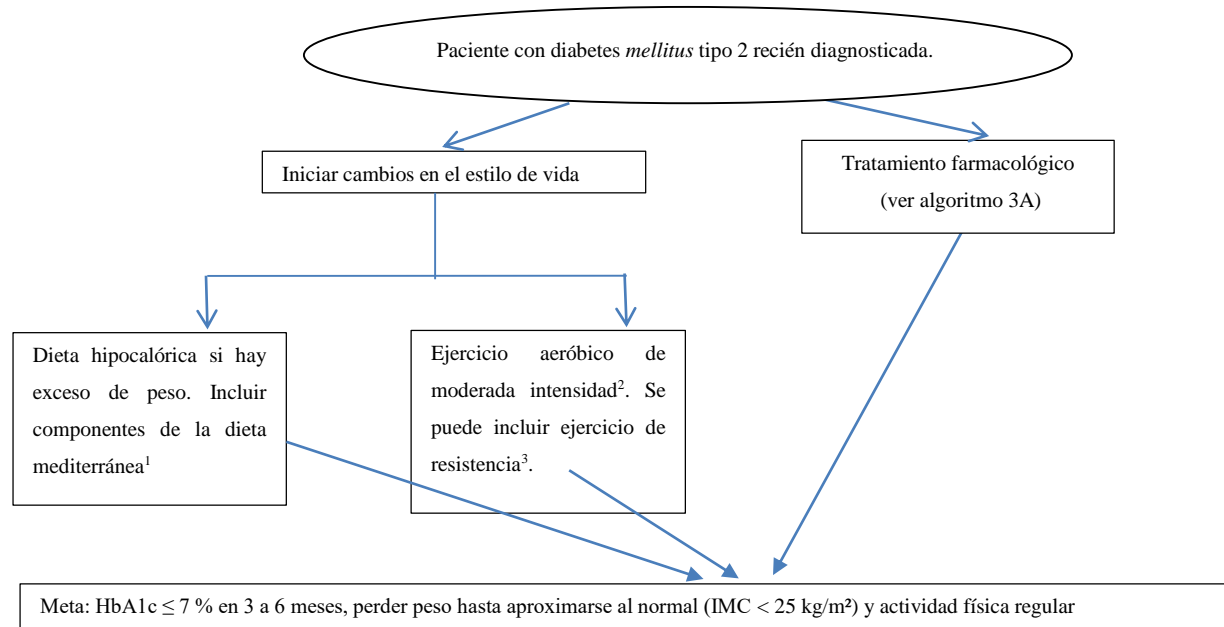
- Cuando la albuminuria es > 300 mg/g de creatinina (> 300 mg en 24 horas) se clasifica como macroalbuminuria y se considera equivalente a la presencia de proteinuria. Su persistencia indica un mayor riesgo de mortalidad y de progresión a estadios avanzados de falla renal por lo cual requiere un manejo aún más estricto.

ALGORITMOS

1. Tamización y diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2



2. Manejo inicial de pacientes con diabetes tipo 2

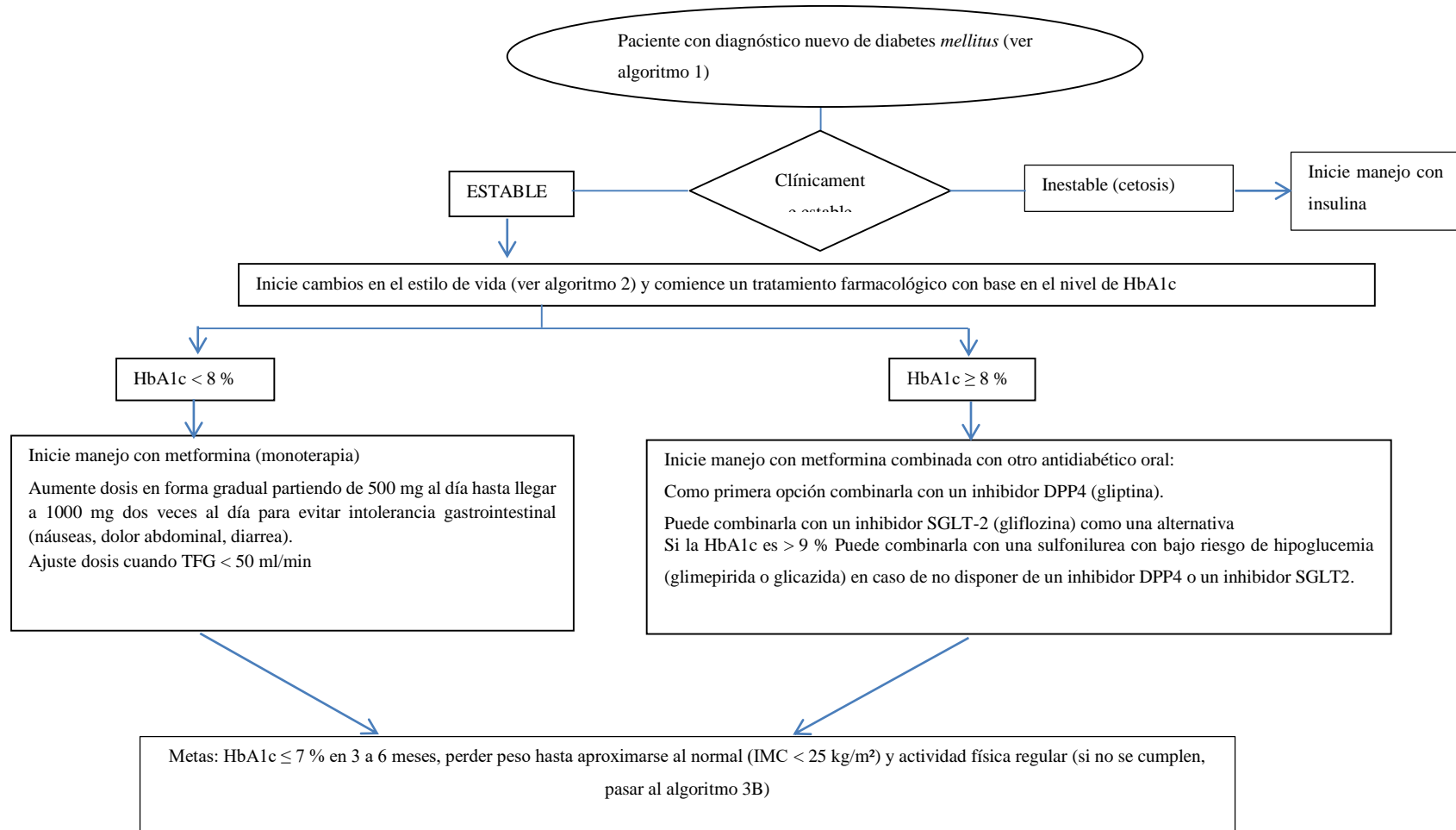


¹La dieta mediterránea adaptada a nuestro medio debe incluir consumo principalmente de vegetales, hortalizas, legumbres, cereales integrales, frutas enteras, frutos secos y aceite de oliva o nueces. Consumo moderado de pescado, aves, productos lácteos bajos en grasa. El consumo de carnes rojas, huevos, granos refinados y azúcares debe ser esporádico.

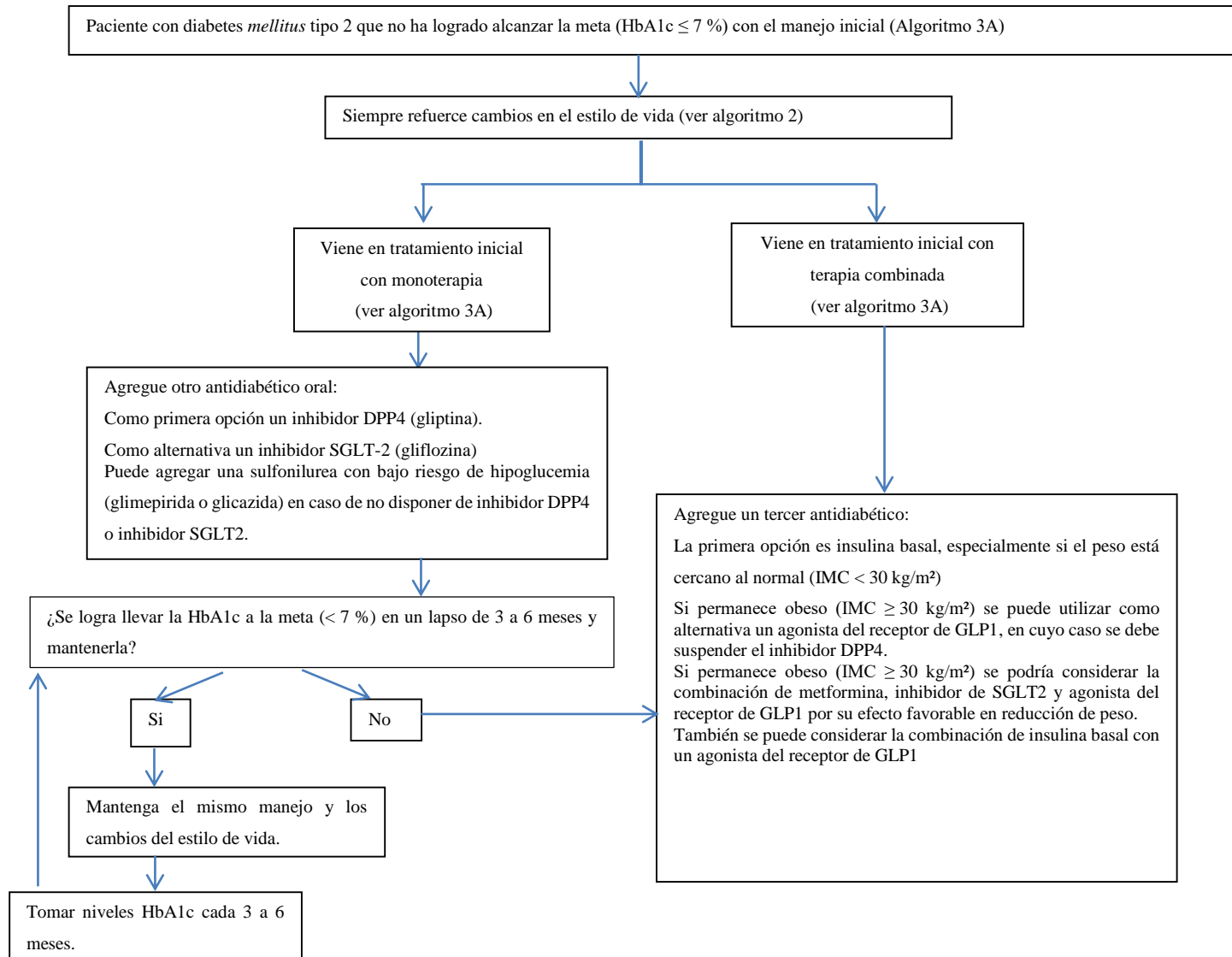
²Ejercicios aeróbicos: incluye actividades como montar en bicicleta, caminar, nadar, bailar y movimientos rítmicos repetidos (≥ 10) de un mismo grupo muscular. La frecuencia debe ser igual o mayor a 150 minutos por semana y la intensidad no debe exceder una frecuencia cardíaca equivalente a $(220 - \text{edad}) \times 0,7$.

³Los ejercicios de resistencia incluyen rutina con pesas que debe ser gradual en la cantidad de peso y la frecuencia.

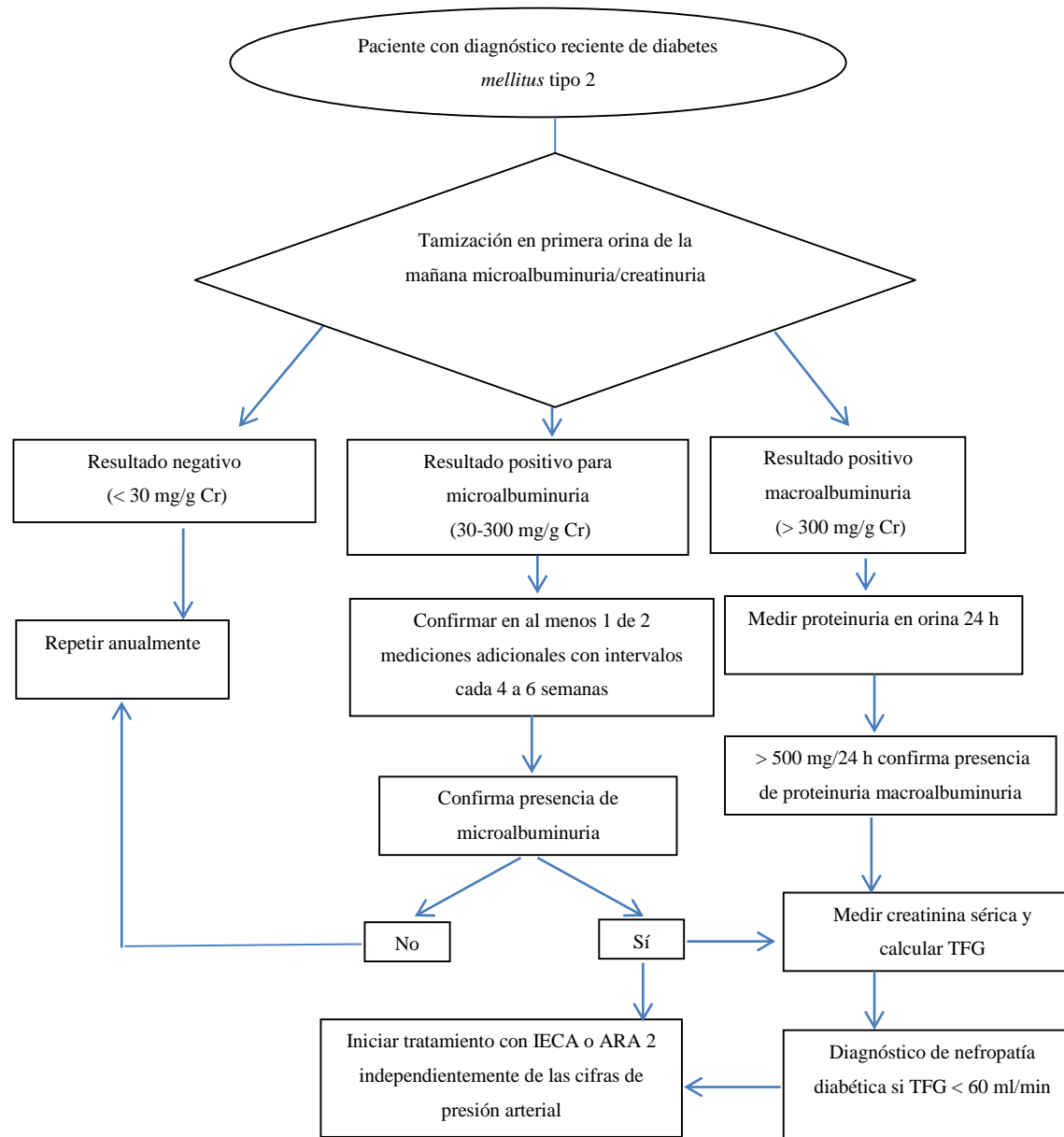
3A. Manejo farmacológico inicial



3B. Manejo farmacológico cuando no se logra o se pierde la meta con el manejo inicial



4. Tamización de albuminuria



4. CAPÍTULO DE METODOLOGÍA

4.1. Marco conceptual

Las guías para la práctica clínica (GPC) basadas en la evidencia han sido definidas como: “recomendaciones desarrolladas sistemáticamente para asistir a los profesionales de la salud y a los pacientes en la toma de decisiones respecto al cuidado de salud más apropiado, en circunstancias clínicas específicas” (1). Representan la síntesis de grandes volúmenes de conocimiento en un formato apto para ser usado por quienes participan en la toma de decisiones sobre la salud. Esto incluye a médicos y a otros profesionales de la salud que prestan directamente el servicio, administradores, hacedores de políticas, actores de sistemas de aseguramiento, pacientes y sus familias. Cuando las GPC se desarrollan siguiendo métodos rigurosos son consideradas como una forma de investigación original integradora (2,3).

Las GPC están dirigidas a problemas específicos del sector salud y pueden referirse a diagnósticos clínicos, síndromes o condiciones clínicas generales. La hipótesis subyacente a las GPC es considerar que una actuación adecuada en el momento oportuno de cada fase de la historia natural de la enfermedad supone evitar el inicio de muchas patologías, produce una mejora en su pronóstico y en su calidad de vida, reduce las complicaciones y disminuye los costos asociados con las fases más avanzadas.

Las GPC proponen algunas de las actividades que hay que realizar por parte del personal de salud en diferentes niveles de atención, a lo largo de la historia natural de la enfermedad (4). Las GPC basadas en evidencia, desarrolladas rigurosamente y con independencia editorial, son potentes herramientas de mejoramiento de la calidad de los servicios de salud.

La elaboración de una GPC exige la conformación de grupos expertos, y la participación de asesores metodológicos y otros actores involucrados o afectados por los procesos asistenciales. Se requiere una participación amplia de numerosos actores en momentos definidos del desarrollo de la guía; adicionalmente, se debe contar con revisores externos al proceso que den fe de su calidad y pertinencia.

4.2. Aspectos generales

En la siguiente sección de metodología se describen los procesos y estrategias relacionados con la elaboración de la presente guía de práctica clínica, de la que se derivan a su vez los documentos para: a). Uso por parte de los profesionales de la salud y b). Brindar información a pacientes y familiares. La metodología y resultados de la evaluación económica se describen en el capítulo 7 de este documento.

4.2.1 Diseño

Se trata de una investigación integradora ejecutada para desarrollar recomendaciones basadas en evidencia. Cada recomendación es la respuesta a una pregunta científica relacionada con el proceso de cuidado en salud específico dentro de la(s) condición(es) clínica(s) abordadas por la guía. Las preguntas se plantean a propósito de algunos de los puntos en el proceso de atención en salud en los que el usuario de la guía y su paciente tienen que tomar decisiones respecto a intervenciones u otros cursos de acción específicos. Para la respuesta a cada pregunta se lleva a cabo o se utiliza una revisión sistemática de la literatura científica (RSL). En algunos casos, y según las especificidades de cada pregunta, se podría considerar necesario efectuar también estimaciones de utilidad esperada (análisis de decisiones).

Para la descripción de la metodología se utiliza la estructura propuesta en la Guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica con evaluación económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (5). Los aspectos metodológicos y los resultados de la evaluación económica llevada a cabo para preguntas seleccionadas se exponen en el capítulo 7 de este documento.

4.3. Desarrollo de la Guía

4.3.1 Etapa preparatoria

4.3.1.1 Conformación y funcionamiento del grupo desarrollador

Para la realización del proyecto se utilizó la estructura funcional expuesta a continuación:

4.3.1.1.1 Coordinación general del proyecto

Realizada por tres codirectores designados por las universidades que establecieron la Alianza CINETS (Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud). Coordinan el ensamblaje de los grupos y equipos que dan apoyo al desarrollo de cada una de las guías abordadas por dicha Alianza.

4.3.1.1.2 Unidades de apoyo

Se configuraron tres unidades de apoyo dependientes de los coordinadores de la Alianza Universitaria. Cada unidad estuvo conformada por el agregado del recurso humano disponible en las universidades participantes. El recurso humano de cada universidad se utilizó primariamente para el desarrollo de las guías que cada una coordinó y lideró, pero los miembros de las otras universidades prestaron apoyos específicos y sirvieron como pares para ejercer control de calidad cruzado. Las unidades prestaron apoyo y proveyeron personal de su área para integrar o asesorar cada grupo desarrollador de guías (GDG). A continuación se describen las unidades de apoyo constituidas: apoyo metodológico, apoyo en evaluación económica y apoyo administrativo.

4.3.1.1.2.1 Unidad de apoyo metodológico

Integrada por todos los epidemiólogos clínicos, epidemiólogos generales, salubristas, expertos en informática, asesores bioestadísticos y asistentes de investigación de las universidades. Se encargó de estandarizar aspectos metodológicos y del control de calidad de los productos. Apoyó los foros de discusión de los expertos metodológicos asignados a cada grupo y canalizó las asesorías externas.

Brindó apoyo para búsquedas sistemáticas, apreciación crítica y elaboración de perfiles de evidencia, priorización de recomendaciones, formulación de indicadores e identificación de barreras y facilitadores para la implementación.

4.3.1.1.2.2 Unidad de apoyo en evaluación económica

Integrada por todos los economistas clínicos, economistas de la salud, expertos en informática, expertos en análisis de decisiones y modelado, asesores bioestadísticos, asistentes de investigación en economía, disponibles en la Alianza CINETS. Estandarizó aspectos metodológicos de análisis económico, incluyendo priorización de preguntas económicas en cada grupo, y le hizo control de calidad de productos. Brindó apoyo a las fuerzas de tarea asignando expertos en evaluación económica y para el desarrollo de todos los aspectos de una evaluación económica. Adicionalmente apoyó el foro de discusión sobre evaluaciones económicas.

4.3.1.1.2.3 Unidad de apoyo administrativo

Integrado por los gerentes de proyecto en cada universidad, asistentes e instancias administrativas necesarias. Brindó apoyo administrativo específico a las otras unidades de apoyo y a las fuerzas de tarea de los grupos desarrolladores (GDG).

4.3.1.1.3 Grupos desarrolladores

Son los grupos encargados del desarrollo de cada guía. Un grupo desarrollador (GDG) está conformado por tres equipos que interactúan de manera permanente durante todo el proceso de elaboración: equipo técnico, equipo de trabajo ampliado y equipo de evaluaciones económicas.

4.3.1.1.3.1 Equipo técnico

Conformado por el líder del equipo (experto de contenido), el coordinador del grupo (experto metodológico, epidemiólogo clínico o disciplina afín), un asistente de investigación (personal académico de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana) y un experto metodológico (epidemiólogo clínico o disciplina afín). Recibió soporte del grupo de evaluaciones económicas y de las unidades de apoyo metodológico y económico para tareas específicas.

4.3.1.1.3.2 Equipo de trabajo ampliado

Constituido por representantes de los actores involucrados, que son convocados por el líder de cada grupo. Pertenecen a las categorías que se describen a continuación.

4.3.1.1.3.2.1 Usuarios

Son quienes usarán las recomendaciones específicas como ayuda para tomar decisiones durante la práctica clínica. Se convocaron clínicos de las áreas de medicina general, medicina familiar, especialistas y otros profesionales de la salud en relación con la condición y ámbito asistencial que trata la guía, y se escogen a los que se tenga acceso por medio de las entidades de salud asociadas con las universidades de la Alianza CINETS. Los usuarios funcionaron como expertos sobre los aspectos prácticos de la intervención, y por medio suyo se pudo tener acceso a la opinión de otros usuarios no involucrados en el desarrollo de la guía.

4.3.1.1.3.2.2 Población blanco

Son representados por pacientes o cuidadores de pacientes con la condición de interés que estén recibiendo o hayan recibido atención. Se convocaron al menos a dos pacientes o representantes, quienes participaron de manera activa en los procesos clave durante el desarrollo de la guía: formulación de preguntas y graduación de desenlaces, formulación de recomendaciones, elaboración del documento de información para pacientes.

4.3.1.1.3.2.3 Expertos en implementación

Se contó con personas con experiencia en implementación que acompañan al grupo principalmente durante la formulación de recomendaciones, evaluando las características de las mismas relacionadas con las barreras (intrínsecas y extrínsecas) para su correcta implementación, así como los potenciales facilitadores para dicho proceso. Participaron de manera activa en los procesos de priorización de recomendaciones y formulación de indicadores para el seguimiento de la implementación.

4.3.1.1.3.2.4 Estamento académico

Profesionales expertos de contenido, con actividad académica (profesores universitarios, investigadores). Se incluyeron expertos que conforman el *equipo técnico*, pero la participación no se limitó a ellos; se convocaron miembros adicionales de estamentos académicos que representan otras disciplinas involucradas, y a los miembros de las asociaciones profesionales y científicas relevantes.

4.3.1.1.3.3 Equipo de evaluaciones económicas

Constituido por un líder (experto metodológico en evaluaciones económicas) y un asistente de investigación (profesional en economía). El equipo trabajó de manera coordinada con el equipo técnico y el equipo de trabajo ampliado; con ellos compartió, de manera bidireccional, insumos e información necesaria para los componentes clínico y económico de la guía.

4.3.1.1.4 Grupo de soporte

La unidad académica responsable del desarrollo de la presente guía es el Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística (DECB), de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana. El DECB cuenta con el recurso humano, técnico y físico necesario para servir como fuente de recursos específicos para las actividades del proyecto, y se constituyó así en el grupo primario de apoyo general. Los integrantes de los grupos de apoyo proveyeron soporte puntual para el desarrollo de tareas específicas; ejemplos de dichas tareas son los procesos de capacitación en fundamentos de medicina basada en evidencia para los integrantes de los grupos, o la realización de búsquedas sistemáticas de la evidencia para preguntas específicas.

4.3.1.2 Declaración de conflictos de interés

Para la declaración de potenciales conflictos de interés y la decisión sobre si tales conflictos inhiben de forma parcial o total a un miembro del grupo desarrollador (GDG) para participar en aspectos específicos del proceso o incluso para imposibilitar cualquier tipo de participación, se utilizó el proceso descrito en la *Guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica con evaluación económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano* (GM) (5). El formato utilizado para la declaración de intereses corresponde a la herramienta 2 de dicho

documento, y contempla intereses económicos personales, no personales o familiares, e intereses personales de tipo no económico (5).

Todas las declaraciones de intereses de los potenciales miembros de los equipos fueron analizadas por el líder y coordinador del GDG, y fueron socializadas entre los demás miembros del grupo para la toma de una decisión unánime sobre la participación, limitación parcial o exclusión del proceso de desarrollo de la guía, basada en el tipo de interés declarado. Cuando no existió acuerdo dentro del grupo respecto a la decisión sobre la participación de un miembro, la decisión fue tomada por un 'comité independiente de análisis de intereses' (5), conformado por expertos metodológicos de ámbitos clínicos independientes al tema de interés de la guía en desarrollo. El análisis y las decisiones tomadas por el GDG o el comité independiente de análisis de intereses fueron registrados en la herramienta 3 de la *Guía metodológica*: "Reporte de análisis de intereses y decisiones sobre la conformación del GDG" (5) y puede ser consultada en la sección de anexos del presente documento.

4.3.1.3 Capacitación

Para asegurar que todos los miembros de los GDG manejaran un lenguaje común, tanto en conceptos básicos de medicina basada en la evidencia como en elaboración y uso de guías de práctica clínica se realizan diferentes cursos de estandarización y capacitación. Estos espacios fueron coordinados y realizados por miembros del grupo de soporte metodológico y por invitados internacionales (*GRADE Working Group*, Centro Cochrane Iberoamericano) mediante la realización de algunos talleres. La fase de capacitación de los grupos desarrolladores (GDG) se centró en dos aspectos fundamentales: estandarización de procesos para el desarrollo de guías de práctica clínica, evaluación y graduación del cuerpo de la evidencia.

4.3.2 Etapa 1: Formulación de la guía de práctica clínica

4.3.2.1 Definición de alcances y objetivos de la guía de práctica clínica

La selección de las condiciones y poblaciones sobre las que se realizarían guías de práctica clínica fue llevada a cabo previamente por el ente gestor: Ministerio de Salud y Protección Social. Una vez determinados los temas, la entidad contratante (Departamento Administrativo de ciencia, tecnología

e innovación, COLCIENCIAS) lanzó una convocatoria para el desarrollo de guías por medio de la cual se adjudicaron los proyectos para su elaboración a diferentes grupos a escala nacional.

Una vez adjudicado el desarrollo de guías sobre temas priorizados con base en los documentos elaborados por los grupos, que incluían los objetivos y alcances propuestos, y firmados los contratos con las entidades seleccionadas, se conformaron los GDG definitivos y se procedió a la formulación final de la guía de práctica clínica. Los objetivos y alcances de la guía propuestos inicialmente por el GDG fueron refinados y modificados mediante un sistema de concertación con el grupo gestor (Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud), que buscó definir dichos elementos de común acuerdo con la entidad contratada para el desarrollo de la guía.

El resultado de este paso se describe en la versión definitiva de los alcances y objetivos de la guía, que sirvió como base para la formulación de preguntas clínicas; los alcances y objetivos de la guía fueron socializados de manera pública, como se describe más adelante en el proceso de socialización.

4.3.2.2 Formulación de preguntas clínicas

El proceso de formulación de preguntas se realizó de manera preliminar para la participación en la convocatoria. Una vez se dio inicio al proyecto de desarrollo de la guía, las preguntas fueron revisadas y validadas por los GDG. Para cada uno de los temas abordados (listados en los objetivos) se realizaron preguntas específicas que guiaron la revisión sistemática de la literatura y cuyas respuestas fueron la base para la formulación de las recomendaciones.

En cada tema, y siguiendo el modelo que representa el escenario clínico específico, se formularon tres interrogantes: a) qué sujetos o pacientes de la población blanco de la guía presentan la condición de interés o el problema sobre el que se pretende hacer una recomendación; b) cuáles alternativas hay disponibles para enfrentar el problema, y c) cuáles son los desenlaces sobre los que se quiere influir.

Posteriormente, los grupos procedieron a la elaboración de un mapa de preguntas que constituía la estructura conceptual y funcional de cada guía. El mapa de preguntas buscó identificar y priorizar las preguntas clínicas en las que se contara con variabilidad no explicada en la práctica clínica, incertidumbre sobre la efectividad o seguridad de las alternativas existentes, o necesidad de estandarización de la práctica.

A partir de las preguntas priorizadas y aprobadas, se procedió a la reformulación con la estrategia PICO (*patient, intervention, control, outcome*):

- Población (criterios de inclusión y exclusión).
- Exposición (factor de riesgo o pronóstico, intervención diagnóstica o terapéutica, etc.).
- Exposición de control.
- Desenlace

La estrategia PICO fue diseñada fundamentalmente para ayudar en la evaluación de intervenciones (profilaxis, tratamiento, rehabilitación), y resultó insuficiente para preguntas sobre historia natural y curso clínico, particularmente para preguntas sobre utilidad de estrategias clasificatorias (tamización, diagnóstico). En esos casos, los grupos buscaron desglosar la pregunta en sus componentes principales, con el fin de guiar la búsqueda de la literatura con base en los términos adecuados.

4.3.2.2.1 Definición y graduación de los desenlaces

Inicialmente, se generó un listado tentativo de desenlaces relevantes, teniendo en cuenta tres criterios: a) factores del paciente, b) factores del personal clínico y c) factores del medio (contexto y económicos).

De acuerdo con la *Guía metodológica* (GM) (5), se identificaron desenlaces relevantes. Se tuvo particular cuidado en identificar y evitar el uso de desenlaces sustitutos (blancos terapéuticos clínicos o paraclínicos, que no necesariamente se reflejan en cambios en el estado de salud). Posteriormente, el listado de desenlaces fue priorizado teniendo en cuenta la importancia relativa asignada por los clínicos y la importancia relativa asignada por los pacientes/cuidadores. Este proceso dio origen al listado de los desenlaces considerados para la formulación de las recomendaciones, y fue realizado con base en la clasificación de desenlaces propuesto por el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), desarrollado por el *GRADE Working Group* (6), tal como se describe a continuación.

La calificación de la importancia relativa de los desenlaces fue asignada por el grupo desarrollador de la GPC (equipo técnico y equipo de trabajo ampliado), utilizando una escala ordinal tipo Likert con valores entre 1 y 9 para clasificar los desenlaces con mayor relevancia, de la siguiente manera:

desenlaces con calificación entre 1 y 3 se clasifican como poco importantes; entre 4 y 6 como importantes, pero no críticos, y aquellos con puntuaciones entre 7 y 9 como críticos (metodología GRADE). Este ejercicio debió ser repetido después de generar la búsqueda de la literatura, de acuerdo con las recomendaciones del grupo GRADE.

La calificación y definición final de los desenlaces críticos para la formulación de las recomendaciones se realizó mediante un proceso de consenso informal, en el que participaron todos los miembros del GDG (equipo técnico y equipo de trabajo ampliado). En los casos en los que no se logró unanimidad dentro del grupo respecto a la clasificación de un desenlace, se privilegió la perspectiva de los pacientes sobre las opiniones de los profesionales de la salud.

El listado definitivo de los desenlaces críticos considerados fue sometido a un proceso de socialización abierta presencial y electrónica, de donde se obtuvo retroalimentación de diferentes implicados y grupos de interés. Para consultar el resultado de este proceso consulte la sección de anexos del presente documento.

4.3.2.3 Socialización de la guía de práctica clínica propuesta

Con el fin de validar la propuesta de contenidos de la guía que sería desarrollada y de incorporar elementos adicionales considerados relevantes por los actores involucrados externos al GDG, se realizó un proceso de socialización que se surtió en forma de presentación pública de los documentos de alcances y objetivos, listado de preguntas clínicas, desenlaces críticos y pregunta económica, por medio de dos estrategias:

- a. Un evento presencial y abierto en el que se convocó de manera general y dirigida a los diferentes actores interesados (sociedades científicas y facultades de medicina, asociaciones de profesionales de la salud relacionados con el tema de la guía, asociaciones de pacientes, industria de la salud: EPS, IPS, industria farmacéutica y de tecnologías de salud, entes gubernamentales, secretarías de salud, entre otros), en el que se presentaron los contenidos antes mencionados y se recibieron comentarios, sugerencias y preguntas.
- b. Publicación de los documentos en la página web de la Alianza CINETS que contó con un periodo de ventana de dos semanas para recepción de comentarios, sugerencias o preguntas por parte de los actores interesados.

Los comentarios o aportes recibidos por medio de las dos estrategias fueron analizados por el GDG para decidir sobre la utilidad y pertinencia de su incorporación en los documentos y en el desarrollo posterior de la guía. El listado y análisis de los comentarios recibidos, y la decisión final del grupo sobre su incorporación o no en los contenidos de la guía, pueden ser consultados en la sección de anexos del presente documento.

4.3.3 Etapa 2: Desarrollo de la guía de práctica clínica

4.3.3.1 Identificación, evaluación y diagnóstico metodológico y de contenidos de las guías de práctica clínica relevantes

Con el fin de identificar GPC relevantes y de buena calidad para ser utilizadas como fuente de evidencia para los procesos de formulación de recomendaciones de la guía propuesta por el GDG, se hizo una búsqueda sistemática de GPC basadas en evidencia; se consultaron bases de datos específicas y organismos desarrolladores y compiladores que incluyen los mencionados en la *Guía metodológica* (5):

- National Guidelines Clearinghouse (NGCH)
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
- New Zealand Guidelines Group
- NHS
- PubMed
- EMBASE
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Trip database
- SumSearch 2
- Catálogo de GPC en el Sistema Nacional de Salud de España
- Fistera
- GIN International Guideline Library
- PsychInfo

Adicionalmente, fueron identificadas guías de práctica clínica a partir de referencias de expertos, investigadores y búsquedas manuales.

Una vez fueron identificadas las guías potencialmente relevantes, se utilizó la herramienta 7 de tamización provista por la *Guía metodológica* (5) para decidir sobre su utilidad y seleccionar los documentos relevantes para una evaluación de calidad posterior.

La evaluación de las guías identificadas fue realizada por el grupo de expertos metodológicos del equipo técnico del GDG con contribuciones específicas de los expertos de contenido. Para la evaluación de calidad metodológica de las guías identificadas se utilizó el instrumento AGREE II (7) que está validado y es universalmente empleado para este fin. Cada una de las guías seleccionadas fue evaluada por dos miembros del GDG. Los resultados de la evaluación de calidad pueden consultarse en la sección de anexos del presente documento. Una GPC fue considerada como potencial fuente de evidencia cuando obtuviera un puntaje mayor al 70 % de la máxima puntuación posible en los dominios “Rigor en la elaboración” (dominio 3) e “Independencia editorial” (dominio 6) (7). En la sección de anexos del presente documento puede consultarse la decisión tomada por el GDG sobre la utilización de una GPC como fuente de evidencia para responder cada una de las pregunta clínicas.

El proceso de búsqueda de guías se efectuó inicialmente de forma general teniendo en cuenta la condición de interés. En los casos en los que no se identificaron guías apropiadas para utilizarse como fuente de evidencia para responder una pregunta clínica específica, se realizó una nueva búsqueda de guías en relación con dicha pregunta durante el proceso de construcción del conjunto de la evidencia.

Los procesos de construcción del conjunto de la evidencia a partir de GPC o a partir de revisiones sistemáticas de la literatura siguieron los mismos lineamientos que se describen en las siguientes secciones

4.3.3.2 Construcción del conjunto de la evidencia

La construcción del conjunto de la evidencia reúne la identificación, selección, evaluación y síntesis de los datos que informarán la formulación de cada una de las recomendaciones; este proceso se realizó siguiendo los lineamientos de la *Guía metodológica* (GM) (5).

El conjunto de la evidencia se construyó para cada pregunta incorporando información a partir una o más revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) desarrolladas dentro del marco de guías de práctica clínica (seleccionadas mediante el proceso descrito en el numeral 3.3.1), identificadas en la literatura, o desarrolladas por el GDG en caso de que no se encontraran disponibles para una pregunta específica. En cualquiera de estos escenarios, los GDG siguieron los mismos lineamientos para la evaluación de

la calidad de la revisión sistemática, la actualización de la información en caso de que fuera considerado necesario, la síntesis y evaluación de la evidencia.

4.3.3.2.1 Incorporación de evidencia a partir de revisiones sistemáticas de guías de práctica clínica

Una vez el GDG identificó, evaluó y seleccionó las GPC de buena calidad que respondían una o más de las preguntas clínicas de la guía formulada, se procedió a evaluar la posibilidad de utilizarlas como fuente de evidencia para basar la formulación de las recomendaciones.

Las RSL realizadas por las GPC identificadas fueron evaluadas utilizando el formato de evaluación SIGN (8) sugerido por la *Guía Metodológica* (5). Una RSL se consideró adecuada para ser utilizada siempre y cuando obtuviera una calificación al menos aceptable en cuanto a su calidad metodológica (+ + o +).

A partir de este momento los equipos técnicos, basados en la RSL identificada, procedían con los pasos de actualización de la información y síntesis de la evidencia, de la misma manera que se realizó cuando no se utilizaron GPC como fuente de evidencia. Si la RSL identificada dentro del marco de desarrollo de la GPC no era considerada de buena calidad, el GDG procedía a efectuar su propia búsqueda sistemática de evidencia para responder la pregunta clínica.

4.3.3.2.2 Búsqueda sistemática de evidencia

Cuando los GDG no encontraron RSL útiles y de buena calidad dentro de las GPC identificadas durante la búsqueda y evaluación de guías, se realizaron búsquedas sistemáticas de evidencia de novo. A partir de las palabras identificadas durante el proceso de estructuración de preguntas en el formato PICO se definieron los términos clave para una búsqueda adecuada de la literatura. Se incluyeron las siguientes bases de datos:

- Cochrane Library
- PubMed
- EMBASE
- Bireme (LILACS, Scielo)
- PsycInfo

Se buscaron tanto los términos de materia médica (MeSH en el caso del *Índex Medicus on line* — Medline— y bases de datos relacionadas, como Cochrane Central, Sumsearch, Trip, LILACS), como los “*preferred terms*” (equivalentes a MeSH en la *Excerpta Medica on line* —EMBASE—), correspondientes a estas palabras. Se emplearon también búsquedas de texto de sinónimos en todos los campos textuales relevantes. Se incorporaron los filtros validados para identificar revisiones de estudios primarios, de acuerdo con los tipos de diseño pertinentes para responder a las preguntas formuladas, generados y validados por SIGN y actualizados para funcionar con la versión más reciente de EMBASE. En el caso de Medline, se utilizó el motor de búsqueda de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, llamado PUBMED, y se utilizaron los filtros diseñados para medicina basada en evidencia generados por el grupo de McMaster e incorporados en PUBMED (*Clinical Queries & other filters*).

El proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados en revisiones sistemáticas de la literatura, y satisfizo los requisitos y estrategias enumerados en la *Guía metodológica* (5). Las búsquedas fueron ejecutadas por el equipo técnico del GDG con la colaboración de funcionarios de la Biblioteca Central de la Pontificia Universidad Javeriana y la Unidad de Apoyo Metodológico. Se trabajó preferentemente con publicaciones en inglés y español.

Adicionalmente, se hicieron búsquedas manuales en listas de referencias de documentos encontrados mediante la búsqueda sistemática y consultas a expertos internos y externos al GDG. Los detalles acerca de las búsquedas, criterios de selección y resultados para cada una de las preguntas pueden consultarse en la sección de anexos del presente documento.

Se privilegió la búsqueda de revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre estudios primarios. Cuando fueron identificadas RSL de buena calidad (evaluadas mediante los formatos de evaluación SIGN) (8), el GDG procedió con una búsqueda de actualización de información que abarcaba el periodo comprendido entre la fecha de la última búsqueda informada en la RSL y el momento de la búsqueda de actualización (los detalles en la metodología utilizada para responder cada pregunta pueden consultarse en la sección de anexos).

4.3.3.2.3 Selección de la evidencia

Antes de la ejecución de la búsqueda, se definieron los criterios de inclusión y exclusión de estudios para cada pregunta formulada. Una vez ejecutada la búsqueda definitiva en las fuentes de datos elegidas, se seleccionó la literatura relevante por medio de la revisión de títulos y resúmenes por

parte de los evaluadores. Dos evaluadores revisaron los listados de títulos y resúmenes para decidir la potencial inclusión. En los casos de duda o discrepancia, se recuperó el artículo en texto completo para su evaluación definitiva. El listado de referencias se consolidó en una base de datos utilizando el programa Zotero®.

Al listado resultante de estudios elegibles le fue evaluada la calidad utilizando los formatos propuestos por SIGN (8) traducidos al español, de acuerdo con la recomendación de la *Guía metodológica* (5). La calidad de cada uno de los estudios identificados fue evaluada por dos miembros del equipo técnico del GDG. Las discrepancias en la evaluación fueron resueltas por medio de acuerdo entre los evaluadores. Solo fueron incluidos estudios con una calificación al menos aceptable en cuanto a su calidad metodológica (+ + o +). El resumen de la calificación de calidad de los estudios elegibles para cada pregunta clínica puede consultarse en la sección de anexos del presente documento.

4.3.3.2.4 Síntesis de la evidencia

Se extrajo la información relevante de los estudios incluidos. En aquellos casos en los que fue adecuado para cada pregunta, se aplicó de la técnica de metaanálisis, con el fin de combinar los resultados de los estudios utilizando el programa *RevMan 5* de la Colaboración Cochrane¹.

Finalmente, se procedió a la evaluación y presentación de la síntesis de la evidencia científica mediante la construcción de perfiles de evidencia que fueron utilizados durante la formulación de recomendaciones por medio de la metodología GRADE (9) (véase paso siguiente).

4.3.3.2.5 Evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia

La calidad del cuerpo de la evidencia fue evaluada utilizando el sistema GRADE (9), en el que la calidad de la evidencia identificada para cada desenlace definido como crítico es evaluada para obtener posteriormente una calificación global de la evidencia de cada comparación en estudio.

La calidad de la evidencia se determinó para cada desenlace crítico teniendo en cuenta principalmente los siguientes factores: Riesgo de sesgo, inconsistencia, presencia de evidencia directa

¹ Véase <http://ims.cochrane.org>.

o indirecta, imprecisión y riesgo de sesgo de publicación. Adicionalmente, los GDG evaluaron la aplicabilidad de los tres criterios para aumentar la calidad de la evidencia, particularmente en información proveniente de estudios observacionales: Gran magnitud del efecto, presencia de gradiente dosis-respuesta y la acción de potenciales factores de confusión residuales (o sesgo) en dirección contraria a los resultados observados (9-15).

Para la presentación de la evaluación de la evidencia y resumen de los hallazgos se utilizaron perfiles de evidencia GRADE que fueron producidos utilizando el programa GRADEpro a través de GDT: *Guideline Development Tool*². Las calificaciones otorgadas a los desenlaces críticos de cada pregunta clínica pueden consultarse en los perfiles de evidencia incluidos en la sección de anexos del presente documento. Las posibles calificaciones de la evidencia con su significado e interpretación gráfica se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Significado y representación gráfica de los niveles de evidencia (GRADE)

| Nivel de evidencia | Definición | Representación gráfica |
|---------------------------|--|-------------------------------|
| Alta | Se tiene gran confianza en que el verdadero efecto se encuentra cerca al estimativo del efecto. | ⊕⊕⊕⊕ |
| Moderada | Se tiene una confianza moderada en el estimativo del efecto: es probable que el verdadero efecto esté cercano al estimativo del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente. | ⊕⊕⊕⊖ |
| Baja | La confianza que se tiene en el estimativo del efecto es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del estimativo del efecto. | ⊕⊕⊖⊖ |
| Muy baja | Se tiene muy poca confianza en el estimativo del efecto: es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimativo del efecto. | ⊕⊖⊖⊖ |

Fuente: Traducido de Balslem y cols. (9).

² <http://www.guidelinedevelopment.org/>

4.3.3.2.6 Generación de recomendaciones

Una vez realizadas las evaluaciones de la calidad del conjunto de la evidencia y los juicios de valores sobre el balance riesgo/beneficio, las preferencias de los pacientes y, en algunos casos particulares, sobre las consideraciones respecto a la utilización de recursos asociada con las alternativas planteadas (16), se procedía a la redacción de las recomendaciones, teniendo en cuenta los siguientes criterios: cada recomendación corresponde a un aspecto esencial o punto clave del proceso de decisión clínica. La acción recomendada se enuncia claramente, haciendo explícito en qué tipo de paciente se realiza y quién la lleva a cabo únicamente en los casos en los que la recomendación esté dirigida a un grupo poblacional particular diferente al de la mayoría de las recomendaciones de la guía. Se pueden recomendar segundas opciones, de acuerdo con disponibilidad local, y los valores y preferencias de los pacientes.

Para este proceso se realizaron cuatro reuniones presenciales dirigidas por el líder del GDG en las que participó la totalidad del grupo (equipo técnico y equipo de trabajo ampliado). En cada reunión se dio respuesta a un grupo específico de preguntas seleccionadas en orden lógico según la secuencia de manejo de la condición o la necesidad de información para formulación de recomendaciones subsecuentes.

A cada miembro de los equipos les fueron enviados de manera previa los documentos relevantes para la formulación de recomendaciones con el fin de que contaran con un periodo de tiempo suficiente para su revisión y la comunicación de dudas, comentarios, inquietudes o solicitudes de corrección de los mismos al equipo técnico del GDG. La información enviada consistió en los perfiles de evidencia para cada pregunta, y la discusión inicial de las consideraciones respecto a: a) balance de riesgos y beneficios de cada una de las comparaciones (teniendo en cuenta los desenlaces críticos), b) las preferencias de los pacientes y, en las preguntas en las que era pertinente, c) las consideraciones respecto a la utilización de recursos asociada con las alternativas planteadas.

Durante las reuniones se realizaron discusiones organizadas sobre cada uno de los elementos antes mencionados para las preguntas abordadas. A pesar de que no se utilizaron metodologías de consenso formal, se propendió siempre por que las decisiones sobre los elementos tenidos en cuenta para la formulación de la recomendación, y sobre la recomendación en sí misma, fueran tomadas de manera unánime por el equipo. Cuando no se logró unanimidad en las decisiones, las discrepancias presentadas quedaron consignadas en el documento de soporte de desarrollo para la pregunta clínica específica (véase sección de preguntas, evidencia y recomendaciones). Finalmente, después de la discusión sobre los elementos de soporte, se redactó cada una de las recomendaciones preliminares

(junto con la asignación de su fuerza) cuya composición fue perfeccionada por el equipo técnico y enviada a todos los miembros del grupo para la confirmación de su aceptación.

La fuerza de cada recomendación para el sistema GRADE depende de cuatro factores (16): magnitud de la diferencia entre las consecuencias deseables e indeseables, la calidad de la evidencia disponible, la variabilidad o certeza sobre los valores y preferencias de los pacientes, y el uso de recursos asociado con las diferentes estrategias consideradas; las implicaciones de los grados de la fuerza de la recomendación para diferentes usuarios se describen en la tabla 2. En algunas preguntas se contó con evaluaciones económicas formales desarrolladas dentro del marco de la guía de práctica clínica, cuyo informe (que incluye la metodología empleada para su desarrollo) se encuentra en la tercera sección del presente documento. Cuando se contó con información de evaluaciones económicas, esta se tuvo en cuenta para la generación tanto del contenido como de la fuerza de la recomendación.

Tabla 2. Implicaciones de los dos grados de la fuerza de recomendación para el sistema GRADE

| Grupo de usuarios | Recomendación fuerte | Recomendación débil |
|--------------------------|--|---|
| Pacientes | La gran mayoría de las personas en su situación querrán el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no querrá utilizarla. | Una parte importante de las personas en su situación querrán utilizar el curso de acción recomendado, pero muchas no querrán utilizarla. |
| Clínicos | La mayoría de los pacientes deberían recibir el curso de acción recomendado. | Reconozca que diferentes opciones pueden ser apropiadas para diferentes pacientes y debe hacer un esfuerzo adicional para ayudar al paciente a tomar decisiones de manejo consistentes con sus propios valores y preferencias; las ayudas para la toma de decisiones y la toma de decisiones compartidas pueden ser particularmente útiles. |
| Trazadores de políticas | La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones. | La formulación de políticas requiere debate y participación de varios grupos de interés. |

Fuente: traducido del manual de GRADE Profiler (6).

En los casos en los que no se contó con evidencia suficiente, esta era equívoca o de muy baja calidad, se generaron recomendaciones por consenso de los expertos participantes en el GDG. Para mantener la coherencia del texto de cada guía, también se incluyeron afirmaciones sobre manejos específicos, que son ampliamente aceptadas por la comunidad científica y que no requerían búsqueda de evidencia empírica y soporte de la recomendación. Estas afirmaciones se identificaron como “puntos de buena práctica”. Los desarrolladores decidieron si una afirmación aparentemente autoevidente era un “punto de buena práctica” o era una recomendación que requería el soporte de evidencia empírica, ayudados por una prueba lógica sencilla. Se hizo el ejercicio de plantear como recomendación lo contrario de la afirmación propuesta como punto de buena práctica, y si era evidente que no era sostenible o era absurda, esa apreciación contribuyó en la confirmación que se trataba de un punto de buena práctica.

4.3.4 Etapa 3: Redacción y preparación de los documentos de la guía de práctica clínica

Una vez formuladas las recomendaciones clínicas, el GDG procedió al proceso de evaluación de las recomendaciones con el instrumento *Guideline Implementability Appraisal* (GLIA) (17), que busca identificar barreras intrínsecas de la guía para la implementación de las recomendaciones con el fin de modificar y mejorar la redacción y contenidos de manera previa a la publicación de los documentos. Adicionalmente, se generó un documento con el reporte de la priorización de recomendaciones, la propuesta de indicadores de estructura, proceso y desenlace para el seguimiento de la implementación, y con la identificación de barreras y facilitadores externos para la implementación de las recomendaciones. La metodología y resultados de este proceso se describen en la segunda sección del presente documento.

Con la totalidad de las recomendaciones clínicas y su soporte metodológico, el documento de proceso y resultados de la(s) evaluación(es) económica(s) y el documento con los elementos para la implementación, (priorización de recomendaciones, indicadores propuestos e identificación de barreras y facilitadores para la implementación), se preparó el documento preliminar de la guía para el proceso de evaluación por pares externos.

4.3.5 Etapa 4: Validación de la guía de práctica clínica

Las recomendaciones generadas preliminarmente están firmemente fundamentadas en evidencia y en la percepción, por parte del GDG, de que hacen más beneficio que daño; sin embargo, requieren una validación por pares externos y una legitimación, es decir, armonización con los intereses legítimos de la población blanco y de los usuarios, y se benefician de las observaciones que sobre factibilidad y aceptabilidad hagan los diferentes implicados. Por estos motivos, la primera versión de las recomendaciones se sometió a un proceso de evaluación de sus contenidos y de su validez aparente por parte de personas externas al proceso de formulación de las recomendaciones, como se describe en los siguientes puntos.

4.3.5.1 Socialización

La primera etapa del proceso de validación (socialización) se surtió en la forma de presentación pública de la guía por medio de dos estrategias:

- a. Un evento abierto y presencial para el que se convocó a los diferentes actores interesados (sociedades científicas y facultades de medicina, asociaciones de profesionales de la salud relacionados con el tema de la guía, asociaciones de pacientes, industria de la salud: EPS, IPS, industria farmacéutica y de tecnologías de salud, entes gubernamentales, secretarías de salud, entre otros), en el que se presentaron las recomendaciones preliminares y los resultados de las evaluaciones económicas, y se recibieron comentarios, sugerencias y preguntas
- b. Publicación de los documentos preliminares de la GPC en la página web del Departamento de Epidemiología de la Universidad Javeriana

Por medio de las dos estrategias de socialización, el GDG recibió aportes y comentarios que analizó para decidir sobre la pertinencia y utilidad de su inclusión en el documento de la GPC. El listado y análisis de los comentarios recibidos, y la decisión final del grupo sobre su incorporación o no en los contenidos finales de la guía, pueden ser consultados en la sección de anexos del presente documento.

4.3.5.2 Evaluación externa

Una etapa complementaria del proceso de validación de los contenidos de la GPC consistió en la evaluación por pares externos, seleccionados por el grupo gestor (Ministerio de Salud y Protección Social, IETS y COLCIENCIAS).

4.3.6 Participación de los implicados

4.3.6.1 Incorporación de las perspectivas de los pacientes o sus representantes durante el desarrollo de la guía de práctica clínica

La población blanco (pacientes) estuvo directamente involucrada en el desarrollo de la GPC por medio de la estrategia de participación de pacientes como miembros del equipo de trabajo del grupo desarrollador. Los pacientes que fueron seleccionados para ser parte del grupo desarrollador fueron convocados de manera dirigida e identificados en los centros de atención asociados con las universidades de la Alianza.

Para la selección de los pacientes se evaluaron las hojas de vida y se realizaron declaraciones de intereses para determinar si existían o no intereses que pudieran entrar en conflicto con el interés primario de la guía. Para la selección de al menos dos pacientes (o sus representantes) que actuaran como miembros del GDG se privilegió la experiencia que tuvieran con la condición de interés o con el cuidado de la misma y la capacidad y disponibilidad para el trabajo en sesiones plenarios; el líder y coordinador del GDG propendieron por la selección de pacientes provenientes de contextos socio culturales diferentes con el fin de contar con perspectivas diversas y experiencia con diferentes tipos de aseguramiento en salud.

Los pacientes participaron como miembros activos del GDG con voz y voto, particularmente en los siguientes momentos de desarrollo de la GPC: a) formulación de preguntas clínicas, b) identificación y graduación de desenlaces, c) formulación de recomendaciones y d. construcción del documento de información para pacientes y familiares.

Se nombró un facilitador de participación de los pacientes, miembro del equipo técnico del GDG, quien durante las reuniones de todo el equipo hizo las veces de interlocutor entre los profesionales clínicos y metodológicos y los pacientes, para facilitar la comprensión de los contenidos de las discusiones,

permitir la participación activa y efectiva, y garantizar de esta manera la incorporación de sus perspectivas.

Cuando fue considerado necesario, los miembros de los equipos técnicos y de trabajo efectuaron consultas adicionales en la literatura y documentos relevantes sobre las perspectivas y preferencias de los pacientes respecto a la valoración de los desenlaces o sobre las alternativas en evaluación.

Durante las socializaciones se buscó de manera activa, por medio de invitaciones directas, la participación de pacientes, grupos o asociaciones de pacientes relevantes para la condición de interés de la GPC en desarrollo.

4.3.6.2 Grupos de interés y otros actores interesados externos al grupo desarrollador

Las estrategias diseñadas para entablar comunicación entre los grupos de interés y un grupo ampliado de implicados fueron los procesos de socialización realizados durante el proceso de desarrollo de la guía. Las socializaciones consistieron en espacios de opinión abiertos en los que fueron presentados los avances de la GPC en dos puntos diferentes del proceso: documento de formulación de la guía (alcances, objetivos, preguntas clínicas y desenlaces) y recomendaciones preliminares. Estos espacios fueron creados por el GDG, por medio de reuniones presenciales y la publicación de los documentos en internet³; los actores implicados participaron o fueron convocados a participar en dichas socializaciones por medio de invitaciones directas (cartas, llamadas y/o correo electrónico) y de las páginas web de la Alianza CINETS (representantes del ente gestor, grupos de interés, usuarios, población blanco y del estamento académico) y de la Universidad Javeriana.

³ <http://www.alianzacinets.org/http://medicina.javeriana.edu.co/departamentos-institutos/epidemiologia-clinica-bioestadistica>

REFERENCIAS

1. Field MJ. Criteria for topic selection. En: Field MJ, Ed. Committee on methods for setting priorities for guidelines development, institute of medicine. Setting Priorities for clinical practice guidelines. 1st ed. Washington: National Academy of Sciences; 1995. p. 27-43.
2. Hayward RS, Wilson MC, Tunis SR, et al. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid? The Evidence-Based Medicine Working Group. 1995 August 16.
3. Lozano JM, Cuervo LG. Desarrollo de guías de práctica clínica. En: Ruiz AJ, Morillo LE, editors. Epidemiología clínica. Investigación clínica aplicada. 1ª ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 373-94.
4. Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, et al. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. *Int J Qual Health Care*. 2006; 18: 167-76.
5. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con evaluación económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: Minprotección; 2014.
6. GRADE working group. Grading of Recommendations assessment, development and evaluation [internet]. s. f. Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org>.
7. Brouwers M, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J*. 2010; 182: E839-42; doi: 10.1503/cmaj.090449
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50. A guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2008.
9. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2013 Nov 5]; 64 (4): 401-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21208779>
10. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence - -study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2013 Nov 1]; 64 (4): 407-15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247734>
11. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence - -publication bias. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2014 Aug 10]; 64 (12): 1277-82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802904>
12. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence - -imprecision. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2013 Nov 5]; 64 (12): 1283-93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21839614>

13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence - -inconsistency. J Clin Epidemiol [Internet]. 2011 Dec [cited 2013 Nov 5]; 64 (12): 1294-302. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21803546>
14. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence - -indirectness. J Clin Epidemiol [Internet]. 2011 Dec [cited 2013 Nov 5]; 64 (12): 1303-10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802903>
15. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl E a, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. J Clin Epidemiol [Internet]. 2011 Dec [cited 2013 Nov 5]; 64 (12): 1311-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802902>
16. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. J Clin Epidemiol [Internet]. 2013 Jul [cited 2013 Nov 5]; 66 (7): 726-35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23570745>
17. Schiffman RN, Dixon J, Brandt C, et al. The guideline implementability appraisal (GLIA): development of an instrument to identify obstacles to guideline implementation. BMC Med Inform Decis Mak. 2005; 5: 23-30. doi 10.1186/1472-6947-5-23.

5. CAPÍTULO EVIDENCIA Y RECOMENDACIONES

TEMA 1. TAMIZACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

El Diagnóstico de la diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) se puede hacer con cualquiera de los siguientes criterios:

Glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl.

Glucemia plasmática a las dos horas de tomar una carga de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua ≥ 200 mg/dl. Esta es una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) y se toman dos muestras: una basal y otra a las 2 horas de la carga.

HbA1c en cualquier momento $\geq 6,5$ %.

En presencia de síntomas (poliuria, polidipsia y pérdida de peso) basta con una glucemia plasmática al azar ≥ 200 mg/dl para establecer el diagnóstico.

5.1. TAMIZACIÓN PARA LA DIABETES TIPO 2

5.1.1 Pregunta clínica 1

¿En personas adultas que resultan con tamización positiva, puede la hemoglobina glicosilada sustituir a la prueba de tolerancia oral a la glucosa, para el diagnóstico de diabetes?

Pregunta formato PICO

| Población | Intervención | Comparación | Desenlaces |
|--|--|--|--|
| Adultos > 18 años que residen en Colombia. | <ul style="list-style-type: none"> • Una estrategia que incluya: • Tamización con cuestionario FINDRISC. • Medición de glucemia ayunas cuando puntaje sea ≥ 12 (gráfico 1) • Tratamiento de personas con diagnóstico de diabetes | <ul style="list-style-type: none"> • No hacer estrategia alguna de tamización. • Medición directa de glucemia ayunas como prueba tamización y diagnóstico → tratamiento de personas con diagnóstico de diabetes. | <p>Falsos positivos: (Molestias asociadas a la realización de exámenes innecesarios)</p> <p>Falsos negativos: (Desenlaces negativos asociados a no detectar, y por tanto no tratar tempranamente a los pacientes con diabetes <i>mellitus</i>)</p> <p>Conciencia de riesgo</p> |

5.1.1.1 Fundamentación

Las estrategias de tamización en diabetes *mellitus* (DM) tipo 2 son herramientas de gran importancia, dado que se trata de una enfermedad que usualmente es asintomática en etapas tempranas, lo que conlleva a su permanencia sin diagnóstico por largos períodos de tiempo y por ende a la progresión de la enfermedad, aún antes de que el paciente sepa que sufre de esta entidad nosológica. Las consecuencias ya conocidas de la hiperglucemia persistente que incluyen el compromiso microvascular (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y macrovascular (enfermedad cardiovascular) conllevan a la necesidad de contar con un proceso de identificación temprana, más aun teniendo en que la DM tipo 2 tiene una prevalencia dos veces mayor en la población latinoamericana comparado con cifras de otras partes del mundo. (1) Adicionalmente a las complicaciones crónicas micro y macrovasculares descritas previamente se debe tener en cuenta el riesgo del desarrollo de complicaciones agudas tales como cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar no cetósico, condiciones que generan una alta morbilidad y mortalidad. La tamización en diabetes *mellitus* ha tenido en los últimos 10 años variaciones y para fines prácticos se puede dividir en dos pasos: un primer paso dado por el proceso de búsqueda de pacientes asintomáticos y un segundo paso constituido por la realización de una prueba de laboratorio (prueba de tolerancia oral a la glucosa, glucemia en ayunas o hemoglobina glicosilada).

En la pregunta número uno de la presente guía de manejo se pretende establecer con respecto al primer paso de la tamización (entendiéndola como la detección de enfermedad en el paciente asintomático) cual es la mejor forma de detectar pacientes en riesgo de padecer DM tipo 2 en orden de determinar la necesidad de efectuarse o no una prueba de laboratorio para la detección de la enfermedad. Existen amplias recomendaciones en guías internacionales para la identificación del paciente en riesgo de padecer DM tipo 2 entre las que se encuentran los criterios de la ADA donde a partir de la presencia de sobrepeso (IMC mayor o igual a 25 kg/m²) se integran variables tales como la inactividad física, la historia familiar de diabetes *mellitus* 2, la pertenencia a raza de riesgo, la diabetes gestacional o la historia de feto macrosómico, la hipertensión arterial, los valores de HDL y de HbA1c, el síndrome de ovario poliquístico, la historia de enfermedad cardiovascular y otras condiciones (2). Sin embargo, la variabilidad de éstos criterios conduce a la necesidad de establecer una herramienta válida y precisa para su organización, cuantificación y aplicación para orientar el estudio, por tanto se han diseñado cuestionarios de mayor aplicabilidad para la aproximación sencilla al paciente de riesgo. Dentro de éstas herramientas se encuentran 8 principales que son: FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score), ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), Cambridge Risk Score, Ausdrisk, Framingham Offspring Study, San Antonio Risk Score, QD score y CANRISC (1). El análisis de su aplicabilidad radica en los estudios de validación interna y externa, donde el FINDRISC sobresale sobre los otros métodos por haber sido validado en varios países (Estados Unidos de América, Finlandia, Holanda, Dinamarca, Suecia, Inglaterra, Australia, Bulgaria y Grecia) (3).

Así mismo se describe al FINDRISC, a diferencia del estudio independiente de factores de riesgo, como una herramienta de autoaplicación, de fácil entendimiento para el paciente y que no requiere estudios de laboratorio, lo que minimiza la incomodidad del paciente relacionada con el desarrollo de pruebas sanguíneas aunque ésta no impacte de forma significativa en los desenlaces relacionados con la detección temprana de la enfermedad (3).

El FINDRISC fue diseñado en el año 2001 y desarrollado en el contexto de un estudio prospectivo para la predicción de desarrollo de diabetes *mellitus* a 10 años en la población finlandesa. Está constituido por 8 preguntas que cubren los factores de riesgo principales para el desarrollo de la enfermedad (1).

- Edad
- Índice de masa corporal
- Medida en cm de circunferencia abdominal
- Actividad física entendida como por lo menos 30 minutos diarios
- Consumo o no de frutas y vegetales

- Uso de antihipertensivos
- Historia de medición previa de glucosa elevada
- Historia de familiar en primer grado con diagnóstico de DM2

El valor numérico asignado a cada ítem emite resultados entre 0 y 26 puntos, entendiendo la necesidad de prueba de tamización por encima o igual a 10 (4).

La calidad del FINDRISC ya documentada en estudios de validación en otros países la constituye como una herramienta adecuada para la tamización en nuestro país.

5.1.2 Protocolo de revisión de la literatura

| Alcance y objetivo de la recomendación | |
|---|--|
| Objetivo de la recomendación | <i>Determinar la utilidad, en nuestro medio, de estrategias de tamización como herramientas para la detección y diagnóstico temprano de la diabetes mellitus tipo 2.</i> |
| Aspecto clínico | Tamización |
| Usuarios | Médicos generales, especialistas y profesionales de la salud vinculados en el ámbito asistencial en la atención de pacientes con diagnóstico de diabetes <i>mellitus 2</i> en los diferentes niveles de atención. |
| Escenario | Niveles de baja, mediana y alta complejidad de atención en salud en Colombia. |
| Población blanco | Adultos en Colombia, mayores de 30 años con diagnóstico reciente de diabetes <i>mellitus 2</i> . |
| Alternativas identificadas | Test de FINDRISC y pruebas confirmatorias según el resultado. Tamización con pruebas sanguíneas (glucemia en ayuno, glucometría capilar o prueba de tolerancia oral a la glucosa) No tamización |
| Desenlaces críticos e importantes | Críticos: Falsos negativos: (Desenlaces negativos asociados a no detectar, y por tanto no tratar tempranamente a los pacientes con diabetes <i>mellitus</i>), como mortalidad o eventos cerebrovasculares |

| Alcance y objetivo de la recomendación | |
|---|--|
| | <p>Importantes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Falsos positivos: (Molestias asociadas a la realización de exámenes innecesarios): ansiedad y depresión 2. Conciencia de riesgo |

5.1.3 Resumen de hallazgos y calidad del conjunto de la evidencia

El enfoque ideal para dar respuesta a esta pregunta sería un estudio en que se realice tamización con muestras sanguíneas y tratamiento a quienes salgan positivos, y compararlo con un segundo grupo al que se ofrezca una estrategia que consista en estudio en realizar el test de FINDRISC, realizar pruebas confirmatorias de acuerdo a los resultados, y dar tratamiento a quienes resulten positivos en estas pruebas confirmatorias. Un tercer grupo debería incluir una estrategia en que no se haga tamización y se de tratamiento solo a quienes se detecten después de haber presentado síntomas.

Lastimosamente no existe ningún estudio en que se evalúen estas opciones de forma directa, por lo que se presenta inicialmente la información de estudios que comparan la realización de tamización con pruebas sanguíneas con no tamización. Posteriormente se presenta información con respecto a tamización con pruebas sanguíneas comparado con tamización con una estrategia basada en el test de FINDRISC, y por último se hace a una aproximación con respecto al potencial efecto de los resultados de esta tamización en los desenlaces críticos para los pacientes, asumiendo que reciben tratamiento aquellos que resultan positivos en la tamización.

5.1.3.1 Efectos de la tamización con pruebas sanguíneas vs. no hacer tamización sobre mortalidad

Un estudio de cohorte realizado en Reino Unido (33) evaluó el test de tolerancia a la glucosa 75 g (TTG) como método de tamización en una población, evaluando como desenlace principal mortalidad después de un seguimiento promedio de 10 años, en dos cohortes diferentes, comparado con no realizar dicha tamización. En la tabla 1 se resumen los hallazgos de este estudio.

Tabla 1. Impacto de la tamización para diabetes mellitus 2 con pruebas sanguíneas en mortalidad

| Referencia/ Tipo de estudio | Intervención | Desenlaces | Número de estudios | Número participantes en grupo intervención/grupo control | Tamaño del efecto (IC 95 %) |
|--------------------------------|--|--------------------------------|--------------------|--|---|
| Simmons RK, 2011. Cohort | Tamización con test de tolerancia a la glucosa vs. no tamización | Mortalidad (Cohorte 1990-1999) | 1 | Tamización: 1705 No tamización: 3231 | Mortalidad Invitados y atienden tamización: HR 0,54 (0,40; 0,74) Mortalidad Invitados y no atienden tamización: HR 1,36 (1,01; 1,82) |
| Simmons RK, 2011, Cohort | Test de tolerancia a la glucosa | Mortalidad (Cohorte 2000-2008) | 1 | Tamización: 1577 No tamización: 1425 | Mortalidad Invitados y atienden tamización: HR 0,52 (0,35; 0,78) Mortalidad Invitados y no atienden tamización: HR 1,73 (1,34; 2,24) |

Los sujetos a quienes se invitó y atendieron a la invitación de realizar la tamización entre 1990 y 1992 tuvieron una mortalidad menor (HR 0,54; IC95 % 0,40; 0,74) comparado con aquellos a los que no se realizó tamización para diabetes. De igual forma se evaluó los pacientes a quienes se invitó a realizar la tamización pero no atendieron al mismo, encontrando una mortalidad significativamente mayor (HR 1,36; IC95 % 1,01; 1,82). En los sujetos a quienes se les realizó tamización entre el 2000 y 2003 también se documentó una menor mortalidad (HR 0,52; IC95 % 0,35; 0,78) comparado con aquellos a quienes no se les realizó la tamización para diabetes *mellitus*, Además nuevamente se documentó aumento de mortalidad entre aquellos que se invitan pero no aceptan realizar la tamización (HR 1,73; IC95 % 1,34; 2,24). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para mortalidad general o mortalidad cardiovascular al comparar la invitación a tamizar sin tener en cuenta si

atendieron o no a la misma (RR 0,95 con valor de p 0,80). El presente estudio nos permite concluir, que la invitación para realizar la tamización de diabetes *mellitus* no es suficiente, sino que este debe realizarse efectivamente para documentar una disminución en la mortalidad general.

5.1.3.2 Efectos de la tamización con pruebas sanguíneas vs. no hacer tamización sobre complicaciones microvasculares

Un estudio de casos y controles en Estados Unidos examinó 303 casos de diabetes *mellitus* tipo 2 con una o más complicaciones sintomáticas microvasculares de diabetes *mellitus* tipo 2 sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes a quienes se les realizó previamente tamización comparados con los que no en un periodo previo de 10 años (OR 0,87; IC95 % 0,38; 1,98), después de ajustar por índice de masa corporal, número de visitas médicas, historia familiar de diabetes y la presencia de HTA, dislipidemia y enfermedad coronaria. Cabe hacer la anotación en este punto, que el estudio de casos y controles es de una calidad menor comparado con los estudios de cohortes, en especial dado la posibilidad de presentarse sesgo de memoria, lo que limita la calidad de la evidencia aportada por este estudio.

5.1.3.3 Efectos negativos de la tamización para diabetes mellitus tipo 2

Dos estudios evalúan el impacto negativo que puede tener la tamización para diabetes *mellitus* tipo 2. El primero es un ensayo clínico en Cambridge, Reino Unido (34) evaluó el impacto psicológico de un sistema de tamización paso a paso para diabetes *mellitus* tipo 2 en atención primaria. Un total de 7380 pacientes entre 40 y 69 años participaron en el estudio. El grupo de intervención fue sometido a tamización para diabetes *mellitus* tipo 2 con glucemia al azar, glucometría (si la glucemia al azar era mayor a 5,5 mmol/L), y test de tolerancia oral a la glucosa (75 g) (si la glucometría era mayor a 6,1 mmol/L). El grupo control no recibió intervención de tamización. El diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 fue posteriormente confirmado mediante los criterios de clasificación de la OMS. Se midieron desenlaces de impacto psicológico (ansiedad y depresión) usando la escala de ansiedad y depresión del hospital (HADS). En cuanto a ansiedad, al inicio del estudio y en los seguimientos a 3-6 meses (diferencia de medias en escala de ansiedad -0,12 IC95 % -0,55; 0,32) y en seguimiento a 12-15 meses (diferencia de medias en escala de ansiedad -0,01 IC95 % -0,47; 0,45) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En cuanto depresión, al inicio del estudio y en los seguimientos a 3-6 meses (diferencia de medias en escala de depresión 0,01 (IC95 % -0,51; 0,54) y en seguimiento a 12-15 meses (diferencia de medias en escala de depresión 0,22 (IC95 % -0,31; 0,74) tampoco

encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de intervención (tamización) y el grupo de control (no tamización).

El segundo estudio que evalúa el efecto negativo que podría tener la tamización para diabetes *mellitus*, a diferencia del anterior, si evidencia un efecto negativo sobre la ansiedad de los pacientes (35). Este estudio incluyó pacientes de dos sitios de práctica general en Cambridge, Reino Unido. Al igual que en el estudio anterior se comparó un grupo de sujetos a los que se realizó tamización para diabetes *mellitus* tipo 2 (en la misma metodología del estudio de Elaborall) vs. un grupo al que no se le realizó tamización. A todos los participantes se les midió el nivel de ansiedad con la herramienta denominada: Spielberg State Anxiety Inventory (STAI), sin encontrar diferencias significativas entre los dos grupos al inicio. Seis semanas después se documentó un mayor nivel de ansiedad entre los pacientes a los que se les realizó la tamización vs. a los que no (media del puntaje de STAI 37,6 vs. 34,1, $p = 0,015$) y también se documentó mayor ansiedad entre aquellos pacientes a los que se les detectó diabetes *mellitus* comparado con los que no se les determinó este diagnóstico en la prueba de tamización (media del puntaje de STAI 46,7 vs. 37,0, $p = 0,031$), concluyéndose que la tamización de diabetes *mellitus* tipo 2 se puede asociar a mayores niveles de ansiedad a corto plazo.

5.1.3.4 Efectos de tamización con FINDRISC

El FINDRISC fue validado inicialmente en Finlandia como un método efectivo para identificar sujetos a riesgo de padecer diabetes, especialmente entre los 45 a 64 años (36). El estudio original incluyó 4435 sujetos, documentándose un total de 182 casos nuevos de diabetes en 5 años de seguimiento (se analizaron datos de dos cohortes diferentes de seguimiento en diferentes tiempos: 1987 y 1992). El puntaje del FINDRISC varía entre 0 y 20 puntos. Un puntaje mayor o igual a 9 puntos predice diabetes con una sensibilidad de 0,78 y 0,81, especificidad de 0,77 y 0,76, valor predictivo positivo de 0,13 y 0,05 en las cohortes de 1987 y 1992 respectivamente.

En el 2011 el FINDRISC fue validado en otras poblaciones. Se realizó un estudio en Bulgaria (36) con el objetivo de validar el FINDRISC como una herramienta para predecir diabetes *mellitus* tipo 2 y prediabetes en una población con alto riesgo en Bulgaria. Se incluyeron 2169 sujetos quienes debían tener por lo menos un factor de riesgo mayor para diabetes. Un puntaje del FINDRISC mayor o igual a 12 demostró una sensibilidad de 0,78 (IC 95 % 0,73; 0,85) y especificidad de 0,62 (IC 95 % 0,58; 0,68). Para un punto de corte mayor o igual a 10 se obtuvo una sensibilidad de 0,84 (IC 95 % 0,71; 0,90) y especificidad de 0,61 (IC 95 % 0,54; 0,71). En 2011 el FINDRISC también fue validado en una población de Grecia en un estudio con 869 pacientes residentes en los alrededores de Atenas (37). El

punto de corte en 15 para predecir diabetes demostró una sensibilidad de 81,1 % y especificidad de 59,8 %. El área bajo la curva ROC para detectar diabetes fue 0,724 (IC 95 % 0,699; 0,70).

En Colombia, un estudio de validación utilizando la escala de FINDRISC, ajustando los datos de circunferencia abdominal a los aceptados para población Colombiana, demostró características operativas similares a las reportadas por los estudios previamente mencionados (Artículo pendiente de publicación (37).

5.1.3.5 Balance entre riesgos y beneficios

Con base en los datos previamente presentados, y con base a lo recomendado por la metodología GRADE para preguntas de pruebas diagnósticas, procedimos a realizar un cálculo de los potenciales efectos, positivos y negativos, de realizar la estrategia de tamización con la escala de FINDRISC en 1000 pacientes de la población general. Para ello asumimos una prevalencia de diabetes *mellitus* del 6 % y utilizamos las características operativas de la prueba con base en la información obtenida del estudio original del FINDRISC, tomando como punto de corte de 12 puntos en esta escala, es decir una sensibilidad de 0,78 (IC 95 % 0,73; 0,85) y especificidad de 0,62 (IC 95 % 0,58; 0,68) (35).

Tabla 2. Balance entre riesgos y beneficios

| | Enfermos + | Enfermos - |
|----------------|---------------------------------|--------------------------------|
| HbA1c + | Verdaderos Positivos. VP | Falsos Positivos. FP |
| HbA1c - | Falsos Negativos. FN | Verdaderos Negativos VN |

| | Enfermos + | Enfermos - |
|----------------------------|-------------------|-------------------|
| HbA1c + | 55 | 451 |
| HbA1c - | 5 | 489 |
| Número de pacientes | 60 | 940 |

Con base en la información presentada podemos asumir que por cada 1000 pacientes tamizados:

- 55 corresponden a verdaderos positivos, es decir pacientes que serán correctamente clasificados y recibirán un tratamiento acorde con su enfermedad. Con respecto a estos pacientes el estudio de Simmons (31) sugiere potenciales beneficios en mortalidad entre aquellos que se detectan como diabéticos en las pruebas de tamización. Por el contrario en estudio ADDITION (38) nos sugiere que no existe un impacto significativo en cuanto a mortalidad a corto plazo, al comparar los pacientes que fueron detectados como diabéticos en una prueba de tamización y tratados de acuerdo a ese resultado, comparados con aquellos que no fueron tamizados. No existen datos con respecto al potencial riesgo de infarto alguno de miocardio o ataque cerebrovascular en esta población. Modelaciones realizadas con respecto a este riesgo, sugieren que existen beneficios potenciales a 10 años (39). Estos datos deberán ser confirmados por estudios posteriores.
- 489 corresponden a verdaderos negativos, es decir pacientes que no tienen la enfermedad, y que con la estrategia de diagnóstico utilizada fueron clasificados correctamente, por lo que no asumen riesgos diferentes a los de la población general
- 5 corresponden a falsos negativos, es decir pacientes que podrían tener un potencial efecto negativo asociado a no recibir tratamiento tempranamente. Como ya se mencionó el estudio ADDITION (38) nos muestra que no existe un impacto significativo en el riesgo de mortalidad a 3 años (momento en que se realizaría una nueva prueba de tamización).
- Por último 451 pacientes corresponden a falsos negativos. Estos pacientes podrían presentar mayores niveles de ansiedad, sin embargo de acuerdo con la información presentada este efecto es pequeño, y solo se mantiene por un corto periodo de tiempo.

Teniendo en cuenta que se trata de un instrumento de tamización, consideramos que tiene una buena sensibilidad para hacer el diagnóstico de diabetes, la cual es la principal característica operativa de una prueba que se emplee con este fin. La tasa de falsos positivos es baja y teniendo en cuenta que el único desenlace negativo que se demostró en el estudio de Park, cols.. para estos casos es la ansiedad (aunque el estudio de Eborall cols. no se demostró este hallazgo), consideramos que no sería un inconveniente mayor para el uso del FINDRISC.

Resulta sin embargo más discutible el impacto del tratamiento temprano (en los pacientes detectados por tamización, y por tanto sin síntomas de la enfermedad). La información en este sentido es limitada, y por tanto la evaluación entre riesgos y beneficios podría ser inexacta. La decisión de si

realizar o no tamización deberá tomarse teniendo en cuenta los costos y las preferencias de los pacientes.

5.1.4 Formulación de las recomendaciones

5.1.4.1 De la evidencia a las recomendaciones

5.1.4.1.1 Discusión de la evidencia

Los estudios analizados e incluidos para la construcción de la recomendación para la pregunta 1, demuestran el beneficio de la realización de la tamización sobre la mortalidad en los siguientes 3 años de pacientes sometidos a una prueba para éste fin, los resultados relacionados con los beneficios de la misma en la reducción de las complicaciones microvasculares no fueron contundentes para explicar el impacto de éste proceso. Si bien no existen estudios que comparen de forma ideal la realización de prueba de tamización en sangre vs. la realización del FINDRISC vs. la no aplicación de prueba de tamización y de ahí en adelante la determinación del inicio de tratamiento, la información existente permite establecer la utilidad del cuestionario como primer paso para la ejecución de la tamización en población asintomática. El uso del cuestionario se encuentra validado en población colombiana (único cambio en puntos de corte en aparte de circunferencia abdominal), documentándose una sensibilidad de 74 % y especificidad de 60 %, con un punto de corte de 12. Estos valores sugieren que es baja la cantidad de falsos negativos y según la información disponible en la literatura, estos pacientes no presentarán complicaciones en los siguientes tres años, momento en el cual se llevarán nuevamente a tamización. Los falsos positivos no representarán un impacto significativo sobre el estado emocional de los pacientes, según los estudios presentados previamente sobre este aspecto en particular. Una vez aplicada la prueba y habiéndose documentado el FINDRISC alto (punto de corte de 12) se aplicará prueba de tamización avalada en el momento (glucemia en ayunas), para proseguir según su resultado al proceso diagnóstico. En caso tal de que no se documente DM2 y con el simple hecho de ser llevado al cuestionario de tamización, se garantizará la primera fase de educación acerca de los buenos hábitos de vida, lo cual resultará beneficioso para la población. Se anota en la discusión para emitir las recomendaciones de la guía, que si bien el FINDRISC se establece como estrategia autoaplicable, la variabilidad del índice de masa muscular y los cambios en la medida de la cintura deben minimizarse, de tal manera, que se prefiere su aplicación por parte de profesional capacitado.

5.1.4.2. Balance entre riesgos y beneficios

Los beneficios que hacen del FINDRISC una estrategia de tamización adecuada, incluyen la identificación por parte de los pacientes de factores de riesgo susceptibles de cambios (ej.: modificaciones dietarias, ejercicio y estilos de vida saludable en general) una vez les es aplicado el cuestionario, comportándose como una herramienta de difusión de hábitos de vida saludables en la población blanco. Dentro de los beneficios adicionales se debe tener en cuenta la rapidez y fácil aplicación del cuestionario, constituyéndose en una herramienta práctica para su uso en el ejercicio clínico.

A propósito de lo descrito con respecto a la sensibilidad de la prueba, se entiende la presencia de un número posible de falsos positivos, ésta presupone la aparición en los pacientes de ansiedad y depresión antes de la realización de la prueba confirmatoria, sin embargo, haciendo un balance con respecto a los beneficios éste no constituye un riesgo mayor para el impacto psicológico global de los sujetos, lo cual ha sido demostrado en los estudios previamente presentados. Los falsos negativos no representan un riesgo significativo en los pacientes, dado que conforme a lo discutido con respecto a la evidencia, no existirá un impacto nocivo en la mortalidad ni en las complicaciones microvasculares en los siguientes 3 años, momento en el cual serán sometidos nuevamente a tamización. En este orden de ideas se puede concluir, que son mayores los beneficios que los riesgos de la aplicación del FINDRISC como una estrategia de tamización para diabetes *mellitus* tipo 2.


5.1.4.3. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Una prueba rápida, de fácil aplicabilidad y que no implique punción, puede ser de preferencia para los pacientes.

5.1.4.4. Implicaciones sobre los recursos

El uso del FINDRISC como prueba de tamización para la diabetes *mellitus* tipo 2 constituye un beneficio económico, teniendo en cuenta el bajo costo de su aplicación.

5.1.5 Recomendaciones

Se recomienda el uso del FINDRISC (estableciendo el punto de corte en 12), como método de tamización de DMT2 en adultos en Colombia. 

Recomendación fuerte a favor.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

| |
|---|
| Prueba FINDRISC para tamizaje de diabetes u otras anormalidades de la regulación de la glucosa* |
| Nombre _____ Teléfono _____ |
| 1. Edad _____ años cumplidos |
| <input type="checkbox"/> Menos de 45 años (0 p.) <input type="checkbox"/> 45-54 años (2 p.) <input type="checkbox"/> 55-64 años (3 p.) <input type="checkbox"/> Más de 64 años (4 p.) |
| 2. Índice de masa corporal: Peso ____ kg, Talla ____ mt, IMC: ____ kg/m² |
| <i>(Se calcula dividiendo el peso en kilos) por la talla en metros elevada al cuadrado. Ej.: Peso 70 kg/Talla 1,70 m al cuadrado = 70/2,89 = 24,2 kg/m²)</i> <input type="checkbox"/> Menor de 25 kg/m ² (0 p.) <input type="checkbox"/> Entre 25-30 kg/m ² (1 p.) <input type="checkbox"/> Mayor de 30 kg/m ² (3 p.) |
| 3. Perímetro de cintura _____ cm |
| <i>Pasar el metro en medio del reborde costal y la cresta ilíaca de ambos lados y totalmente horizontal (aunque no pase por el ombligo). La persona debe respirar normalmente un par de veces y se toma la medida menor (cuando exhale el aire)</i> Hombres <input type="checkbox"/> Menos de 94 cm (0 p.) <input type="checkbox"/> Igual o mayor a 94 cm (4 p.) Mujeres <input type="checkbox"/> Menos de 90 cm (0 p.) <input type="checkbox"/> Igual o mayor a 90 cm (4 p.) |

| |
|--|
| <p>4. ¿Realiza habitualmente (a diario) al menos 30 minutos de actividad física, en el trabajo y/o en el tiempo libre?:</p> <p><input type="checkbox"/> Sí (0 p.) <input type="checkbox"/> No (2 p.)</p> |
| <p>5. ¿Con qué frecuencia come verduras o frutas?:</p> <p><input type="checkbox"/> Todos los días (0 p.)</p> <p><input type="checkbox"/> No todos los días (1 p.)</p> |
| <p>6. ¿Toma medicación para la hipertensión regularmente?:</p> <p><input type="checkbox"/> No (0 p.) <input type="checkbox"/> Sí (2 p.)</p> |
| <p>7. ¿Le han encontrado alguna vez valores de glucosa altos? <i>(Ej. en un control médico, durante una enfermedad, durante el embarazo)</i></p> <p><input type="checkbox"/> No (0 p.) <input type="checkbox"/> Sí (5 p.)</p> |
| <p>8. ¿Se le ha diagnosticado diabetes (tipo 1 o tipo 2) a alguno de sus familiares? (Nota: La diabetes “por edad” o “ya de viejo” también cuenta)</p> <p><input type="checkbox"/> Sí: padres, hermanos o hijos (5 p.)</p> <p><input type="checkbox"/> Sí: abuelos, tíos, primos hermanos (3 p.)</p> <p><input type="checkbox"/> Otros parientes o ninguno (0 p.)</p> |
| <p>Puntaje Total (máximo 26 p.)</p> <p><input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Interpretación del puntaje: Igual o mayor a 12 = Alta probabilidad de tener Diabetes u otra anomalía de la regulación de la glucosa</p> |

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA:

- El FINDRISC debe ser aplicado por personal familiarizado con la herramienta.
- Se debe realizar una prueba diagnóstica de la diabetes *mellitus* tipo 2 a todas las personas que tengan un puntaje ≥ 12 en el FINDRISC.
- La prueba diagnóstica más apropiada es la medición de una glucemia plasmática en ayunas
- Si es la preferencia del paciente, puede realizarse glucemia plasmática en ayuno como prueba inicial de tamización y diagnóstico de la diabetes *mellitus* tipo 2.

- En las personas con un puntaje ≥ 12 en el FINDRISC que no cumplan criterios diagnóstico de la diabetes *mellitus* tipo 2 se recomienda establecer la presencia de categorías con riesgo aumentado de diabetes (Prediabetes)* para incluirlos en programas de prevención de DMT2.

*Categorías con riesgo aumentado de diabetes:

- Glucemia de ayuno alterada: Glucemia plasmática ayuno entre 100 y 125 mg/dl
- Intolerancia a la glucosa: Glucemia a las 2 h entre 140 y 199 mg/dl en una PTOG
 - En todos los casos debe hacerse educación sobre estilos de vida saludable, enfatizando en el control de los factores de riesgo para DM que fueron identificados con la escala.
 - A las personas con puntaje menor a 12 en el FINDRISC, se les debe instruir sobre la importancia de estilos de vida saludable y realizar nuevo tamización a los 3 años.

REFERENCIAS

1. Zhang L, Zhang Z, Zhang Y, Hu G, Chen L. Evaluation of Finnish Diabetes Risk Score in screening undiagnosed diabetes and prediabetes among U.S. adults by gender and race: NHANES 1999-2010. *PLoS One*. 2014 Jan; 9 (5): e97865.
2. Handelsman Y, Mechanick JI, Dagogo-jack S, Davidson JA. AACE Guidelines. American Association of clinical endocrinologist medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes *mellitus* comprehensive care plan. *Diabetes Care*. 2011; 1-53.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2013. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Jan 1; 36 (Supplement 1): S11-S66. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_1/S11.short
4. Michigan Quality Improvement Consortium Guideline. Management of Diabetes *Mellitus*. Management of Diabetes *Mellitus*. 2013; 36 (January): 2013.
5. Funnell MM, Brown TL, Childs BP, Haas LB, Hoseney GM, Jensen B, et al. National standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 May 27]; 35 Suppl 1: S101-8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 3632167&tool = pmcentrez &rendertype = abstract>
6. Sherifali D, Fitzpatrick-lewis D, Peirson L, Ciliska D, Pottie K, Dunfield L, et al. Screening for Type 2 Diabetes in Adults. *CMAJ*. 2012;

7. Riethof M, Pl F, Lindvall B, Michels R, Connor OP, Redmon B, et al. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes *Mellitus* in Adults How to cite this document : Copies of this ICSI Health Care Guideline may be distributed by any organization to the organization ' s Health Care Guideline : Diagnosis and Management of Type 2. ICSI. 2012; (April).
8. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes *Mellitus*. Clin Chem [Internet]. 2002 Mar 1 [cited 2014 May 26]; 48 (3): 436-72. Available from: <http://www.clinchem.org/content/48/3/436.full>
9. Colagiuri S, Davies D, Girgis S CR. National Evidence Based Guideline for Case Detection and Diagnosis of Type 2 Diabetes. Diabetes Australia and the NHMRC C 2009., editor. AUSTRALIA; 2009.
10. Instituto de Salud Carlos III M de C e I, Spain and Institute for Diabetes in Old People (IDOP) U. European Diabetes Working Party for Older People 2011 Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes *Mellitus* (EDWPOP). 2011; 37 (3).
11. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008.
12. Recommandation D E Bonne Pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. 2013;
13. A.J. Scheen CM. RECOMMANDATIONS 2012 EN DIABÉTOLOGIE Prise en charge de l ' hyperglycémie dans le diabète de type 2 : une approche centrée sur le patient. 2012; (1): 623-31.
14. Ministry of Health of Malasya. Clinical Practice Guidelines on Management of type 2 Diabetes *Mellitus*. 4th Edition. 2009;
15. Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes *mellitus*: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med [Internet]. 2012 Feb 7; 156 (3): 218-31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312141>
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Optimal Therapy Report. Optimal Therapy Recommendations for the Prescribing and Use of Second-Line Therapy for Patients with Diabetes Inadequately Controlled on Metformin. 2010; (August).
17. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A Clinical Impact Assessment. 2010; (May).
18. Menéndez, Sara Artola, Rubio, Lourdes Barutell, Badorrey, Belén Benito, Barrera, Francisco Carramiñana, Fernández, Lourdes Carrillo, Samper, José Manuel Comas, Espino JD, Loiola,

Patxi Ezkurra, Nadal, Josep Franch, Madueño, Manuel Ferreiro, Soidan, Javier García, González, Rosario Iglesias, deSuárez, César Lozano, González, Esmeralda Martín, Manzano, José Luis Martín, Candela, Juan Martínez, Moreno, Ana Moreno, García, Ser V. Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la RedGDPS.

19. Gil-Velázquez, L. Sil-Acosta, M Aguilar-Sánchez L. Practice guideline. Diagnosis and treatment of type 2 diabetes *mellitus*. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2013; 51 (1)104-19. 2013; 51 (1).
20. México: Secretaría de Salud 2008. Guía de Practica Clínica. Diagnóstico, metas de control ambulatorio y referencia oportuna de la Diabetes *mellitus* tipo 2 en el primer nivel de atención.
21. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer M-J, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 May 23]; 28 (1): 88-136. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17220161>
22. Canadian diabetes Asociation 2013. Clinical Practice Guideline For the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Can J diabetes. 2013;
23. Kasama K, Mui W, Lee WJ, Lakdawala M, Naitoh T, Seki Y, et al. IFSO-APC consensus statements 2011. Obes Surg [Internet]. 2012 May [cited 2014 May 27]; 22 (5): 677-84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22367008>
24. MINISTERIO DE SALUD. GUÍA CLÍNICA DIABETES *MELLITUS* 2 TIPO. SANTIAGO de chile: Minsal. Guia Clínica Diabetes *Mellitus* 2. 2010.
25. Working group of the Clinical Practice Guideline for type 2 Diabetes. Clinical Practice Guideline on type 2 Diabetes.
26. U.S. Preventive Services Task Force. Annals of Internal Medicine Services Task Force Recommendation Statement. 2008; 148 (11).
27. Czupryniak L. Guidelines for the management of type 2 diabetes: is ADA and EASD consensus more clinically relevant than the IDF recommendations? Diabetes Res Clin Pract [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2009 Dec [cited 2014 May 27]; 86 Suppl 1: S22-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20115928>
28. Blonde L. Current antihyperglycemic treatment guidelines and algorithms for patients with type 2 diabetes *mellitus*. Am J Med [Internet]. Elsevier Inc.; 2010 Mar [cited 2014 May 27]; 123 (3 Suppl): S12-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20206727>

29. Moses A. Indian insulin guidelines: a year later and the road ahead. J Assoc Physicians India [Internet]. 2011 Apr; 59 Suppl (april): 23-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21823252>
30. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. AACE/ACE Consensus Statement Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus: An Algorithm for Glycemic Control AACE/ACE Glycemic Control Algorithm Cons. 2009; 15 (6).
31. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 May 25]; 32 (1): 193-203. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 2606813&tool = pmcentrez &rendertype = abstract>
32. SIGN 50: A guideline developer's handbook [Internet]. [cited 2014 May 26]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>
33. Simmons RK, Rahman M, Jakes RW, Yuyun MF, Niggebrugge a. R, Hennings SH, et al. Effect of population screening for type 2 diabetes on mortality: Long-term follow-up of the Ely cohort. Diabetologia. 2011; 54 (2): 312-9.
34. Park P, Simmons RK, Prevost a T, Griffin SJ. Screening for type 2 diabetes is feasible, acceptable, but associated with increased short-term anxiety: a randomised controlled trial in British general practice. BMC Public Health [Internet]. 2008 Jan [cited 2015 May 11]; 8: 350. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 2567326&tool = pmcentrez &rendertype = abstract>
35. LINDSTROM. TUOMILEHTO. The Diabetes Risk Score. A practical tool to predict type 2 diabetes risk. Diabetes Care. 2003; 26 (3): 728-31.
36. Tankova T, Chakarova N, Atanassova I, Dakovska L. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score as a screening tool for impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and undetected diabetes. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2011 Apr [cited 2014 Oct 21]; 92 (1): 46-52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21242013>
37. Aschner P, Nieto R, Marin A, Rios M. 7th World Congress on Prevention of Diabetes and its Complications. In: MINERVA ENDOCRINOLOGICA. Vol. 37 - Suppl. 1 to No. 4 editor.

Evaluation of the FindRisC score as a screening tool for people with impaired glucose regulation in latin america using modified score points for waist circumference according to the validated regional cutoff values for abdominal obesity. Madrid.; 2012. p. 114.

38. Simmons RK, Echouffo-Tcheugui JB, Sharp SJ, Sargeant L a, Williams KM, Prevost a T, et al. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2012 Nov 17 [cited 2014 Jul 10]; 380 (9855): 1741-8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 3607818&tool = pmcentrez &rendertype = abstract>
39. Makrilakis K, Liatis S, Grammatikou S, Perrea D, Stathi C, Tsiligros P, et al. Validation of the Finnish diabetes risk score (FINDRISC) questionnaire for screening for undiagnosed type 2 diabetes, dysglycaemia and the metabolic syndrome in Greece. *Diabetes Metab* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2011 Apr [cited 2015 May 11]; 37 (2): 144-51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21144787>

5.2 DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES TIPO 2

5.2.1 Pregunta clínica 2

¿Debe utilizarse la hemoglobina glicosilada (HbA1c) para sustituir a la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), para el diagnóstico de diabetes?

Pregunta clínica en formato PICO

| Población | Intervención | Comparación | Desenlaces |
|--|--|--|--|
| Adultos que resultan con tamización positiva | Hemoglobina glicosilada (Diferentes puntos de corte) y tratamiento a aquellos pacientes con resultado positivo. | Prueba de tolerancia oral a la glucosa, y tratamiento a aquellos con resultado positivo. | Falsos positivos: (Consecuencias negativas de tratamiento innecesario) Falsos negativos: (Desenlaces negativos asociados a no tratar tempranamente a los pacientes con diabetes <i>mellitus</i>) |

5.2.2 Fundamentación

Tradicionalmente el diagnóstico de la diabetes *mellitus* tipo 2 se ha basado en criterios de glucemia, ya sea por la evaluación de la glucemia alterada de ayuno o la prueba de tolerancia a la glucosa; en 1997 se reunió el primer comité de expertos en DM tipo 2 y tuvieron en cuenta los umbrales de alteración de la glucemia y el desarrollo de retinopatía para establecer criterios diagnósticos; posteriormente la revisión de tres estudios de cohorte trasversal permitió establecer el umbral por debajo del cual el desarrollo de retinopatía es poco prevalente y por encima del cual la prevalencia incrementa de forma significativa de lo cual permitió establecer el punto de corte para la glucemia alterada de ayuno y la prueba de tolerancia a la glucemia (1) (figura 1).

La hemoglobina glicosilada ha sido usada ampliamente como marcador de glucemia crónica, previamente no se recomendaba para el diagnóstico de la diabetes, en parte debido a la falta de estandarización, sin embargo a partir del 2009 el Comité Internacional de expertos (2) recomendó su uso con un umbral mayor o igual de 6,5 % y ADA apoyo dicho concepto; el punto de corte diagnóstico de la HbA1c al igual que para la glucemia plasmática de ayuno y la prueba de tolerancia a la glucemia

está asociado a un punto de inflexión para la prevalencia de microangiopatía especialmente retinopatía (3-5) (figura 1).

Figura 1. Criterios para el diagnóstico de diabetes (6)

| | |
|--|-------------|
| A1C* | ≥ 6,5 |
| Glucosa plasmática en ayunas** | ≥ 126 mg/dl |
| Glucosa plasmática en prueba de tolerancia oral a la glucosa*** | ≥ 200 mg/dl |
| Glucosa plasmática casual ≥ 200 mg/dl en presencia de síntomas clásicos de hiperglucemia | |

* El examen debe ser realizado en un laboratorio usando un método certificado por NGSP y estandarizado con el ensayo del DCCT.

** Ayuno definido como no consumir calorías por lo menos por 8 horas.

*** El test debe ser realizado como lo recomienda la organización mundial de la salud, usando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua

Nota: En ausencia de hiperglucemia inequívoca los resultados deben confirmarse con un test repetido.

Posterior a obtener un reporte positivo por alguno de los criterios diagnósticos mencionados es importante tener en cuenta que las pruebas de laboratorio deben repetirse para confirmar el diagnóstico, a menos que se tenga una clínica clara e inequívoca que soporte el diagnóstico de diabetes *mellitus*, de manera, que si el primer examen que se realiza es una prueba de tolerancia oral a la glucosa el examen confirmatorio debe ser este mismo, y no la hemoglobina glicosilada ni la glucosa plasmática en ayunas. Si por alguna razón se toman dos exámenes diferentes, por ejemplo una prueba de hemoglobina glicosilada y una prueba de glucosa plasmática en ayunas, y solo una de ellas resulta positiva para diabetes *mellitus*, debe repetirse la prueba que fue patológica con el fin de confirmar o descartar el diagnóstico de diabetes.

La prueba de tolerancia oral a la glucosa es en la actualidad el patrón de oro para el diagnóstico, consiste en la medición basal de glucosa plasmática en ayunas (ayuno definido como no consumir calorías por lo menos por 8 horas), posteriormente se debe administrar una carga de glucosa de 75 g y dos horas después realizar una nueva medición de glucosa plasmática. Si el valor de glucosa

plasmática dos horas después de la carga de 75 g de glucosa es igual o superior a 200 mg/dl se considera patológica.

Dentro de las ventajas de la prueba se reporta, que esta corresponde al patrón establecido para el diagnóstico y su poder predictor de complicaciones microvasculares, dentro de las desventajas está el hecho de que la muestra no es estable, existe alta variabilidad interdiaria en los valores de glucemia y el costo, además del hecho que los pacientes manifiestan su desagrado con respecto a la carga de glucosa que tienen que ingerir. (7)

La hemoglobina glicosilada (HbA1c), corresponde a la glicosilación no enzimática de la hemoglobina, clínicamente usamos una fracción de la hemoglobina glicosilada total que es la fracción A1c (8). Sus niveles dependen de la vida media del eritrocito (120 días) y de la cantidad de glucosa en sangre. Como se mencionó previamente, una de las limitantes para la inclusión de este parámetro como prueba diagnóstica era la falta de estandarización, así que para garantizar su validez los laboratorios deben asumir los criterios de parametrización con los que se realizaron las HbA1c de los estudios DCCT/UKPDS (9) (10). El programa nacional de estandarización de hemoglobina glicosilada (NGSP por sus siglas en inglés) (11) ha logrado estandarizar casi el 99 % de las pruebas de realizadas en los Estados Unidos y en varios países del mundo. Los resultados reportados por NGSP son reportados en porcentaje. El punto de corte que debe considerarse patológico es $\geq 5,7$ %, pero haciendo la salvedad que para el diagnóstico de Diabetes el punto de corte es $\geq 6,5$ %.

Ahora bien, la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC por sus siglas en inglés) desarrollo su propio método de referencia para la medición de la HbA1c, estandarizando también sus propios resultados (12). El examen se basa en principios de cromatografía líquida y espectrofotometría de masas. Sus resultados son 1,5 a 2 % menores en comparación con los resultados propuestos por la NGSP, presumiblemente por la mayor especificidad del método de la IFCC. Su resultado se reporta en mmol/mol. El método de la IFCC es más costoso, técnicamente más complejo, demanda más tiempo de manera que no se recomienda su uso rutinario. (8)

La HbA1c refleja el promedio de las concentraciones de glucosa de las 8 a 12 semanas precedentes a la toma del examen, su correlación con el nivel de glucosa es lineal como se demostró en el estudio ADAG (por sus siglas en inglés A1C Derived Average Glucose (tabla 1) (13) en donde el objetivo principal era valorar la relación entre las concentraciones de glucosa y los niveles de HbA1c. Allí se sometió a 507 participantes sin diabetes y con diabetes tipo 1 y tipo 2 a realizar un monitoreo continuo de glucosa con glucometría además de realización periódica de HbA1c.

Tabla 1. Relación entre niveles de glucosa plasmática y a HbA1c

| HbA1c (%) | Glucosa mmol/L | Glucosa mg/dl |
|------------------|-----------------------|----------------------|
| 4 | 3,3 | 60 |
| 5 | 5,0 | 90 |
| 6 | 6,7 | 120 |
| 7 | 9,5 | 150 |
| 8 | 11,5 | 180 |
| 9 | 13,5 | 210 |
| 10 | 15,5 | 240 |
| 11 | 16,5 | 270 |
| 12 | 17,7 | 300 |
| 13 | 18,3 | 330 |
| 14 | 20,0 | 360 |

Al igual que cualquier otra prueba la HbA1c tiene ventajas y desventajas las principales se enuncian en la tabla 2.

Tabla 2. Ventajas y desventajas de la HbA1c

| Ventajas | Desventajas |
|---|---|
| El paciente no debe realizar ayuno | Número limitado de estudios |
| HbA1c se correlaciona altamente con las complicaciones de la diabetes | Otras condiciones pueden alterar los valores de HbA1c (variantes de hemoglobina, uremia, transfusión) |
| Útil para el control glicémico a largo plazo de los pacientes con diabetes | Alto costo, más costoso que glucosa plasmática |
| Su medición esta estandarizada (NGSP) | Disponibilidad limitada en algunas regiones |
| Indicador de hiperglucemia crónica | Punto de corte aún discutido |
| La variabilidad intraindividual es menor (< 2 %) en comparación con la glucosa plasmática en ayunas | |
| No se modifica por los cambios agudos en el estilo de vida | |
| Su punto de corte también se basa en la aparición de retinopatía al igual que la glucemia en ayunas y la prueba de tolerancia oral a la glucosa | |

Tomado y modificado de (8)

Hay que tener en cuenta que las tres pruebas miden fenómenos fisiológicos diferentes de manera que pueden tener diferentes características operativas, e identificaran diferentes proporciones de pacientes.

Varios autores han descrito las limitaciones de la HbA1c y han cuestionado su valor para el diagnóstico de la DM 2. Esto último basado en los niveles inferiores de sensibilidad al compararlo con la prueba de tolerancia a la glucosa; la justificación del desarrollo de la actual pregunta, es establecer inicialmente con la mejor evidencia disponible las características operativas de la HbA1c al compararla con el patrón de oro y posteriormente las repercusiones sobre los desenlaces de interés

de esta patología (macrovasculares y microvasculares) en términos de falsos positivos y falsos negativos derivados de realizar HbA1c.

5.2.3 Protocolo de revisión de la literatura

| Alcance y objetivo de la recomendación | |
|---|---|
| Objetivo de la recomendación | <p><i>Determinar en sujetos con prueba de tamización positiva las características operativas de la HbA1c para el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 comparado con la prueba de tolerancia a la glucosa (patrón de oro)</i></p> <p>Así mismo evaluar el impacto del diagnóstico correcto o incorrecto para las dos estrategias en mención.</p> |
| Aspecto clínico | Diagnóstico. |
| Usuarios | Médicos generales, especialistas y profesionales de la salud vinculados en el ámbito asistencial en la atención de pacientes con alto riesgo de presentar diabetes <i>mellitus 2</i> en los diferentes niveles de atención. |
| Escenario | Niveles de baja, mediana y alta complejidad de atención en salud en Colombia. |
| Población blanco | Adultos colombianos y residentes en el territorio nacional, mayores de 18 años con alto riesgo de desarrollar diabetes <i>mellitus 2</i> . |
| Alternativas identificadas | <p>Prueba de tolerancia a la glucosa.</p> <p>Hemoglobina glicosilada A1C.</p> |
| Desenlaces críticos e importantes | <p>Críticos:</p> <p>Falsos negativos: (Desenlaces negativos asociados a no tratar tempranamente a los pacientes con diabetes <i>mellitus</i>: Mortalidad, eventos macro y microvasculares).</p> <p>Importantes:</p> <p>Falsos positivos: (Consecuencias negativas de tratamiento innecesario: eventos adversos, ansiedad, costos).</p> |

5.2.4 Resumen de hallazgos

Na Xu cols. (45) condujeron una revisión sistemática de la literatura con meta-análisis, con el fin de evaluar la precisión diagnóstica de la hemoglobina glicosilada con punto de corte mayor o igual de 6,5 % comparado con el patrón de oro, la prueba de tolerancia a la glucosa en población China; como se especificara más adelante a pesar de que este estudio incluyó artículos conducidos en población asiática, la evidencia actual no muestra diferencias estadísticamente significativas de la hemoglobina glicosilada entre poblaciones occidentales y orientales, por lo que dada la alta calidad metodológica de la revisión sistemática se consideró pertinente la inclusión para la elaboración de la recomendación.

Los estudios incluidos en la revisión sistemática debían evaluar el diagnóstico de diabetes *Mellitus 2* con la prueba de tolerancia a la glucosa y de forma simultánea se debía realizar HbA1c con objetivo diagnóstico, en adultos con alto riesgo de desarrollar DM 2 mayores de 18 años. Para la hemoglobina glicosilada se debía especificar el método de estandarización y los estudios debían reportar valores de falsos positivos (FP), falsos negativos (FN), verdaderos positivos (VP) y verdaderos negativos (VN); los artículos se excluían si en su descripción los pacientes habían sido diagnosticados previamente de DM 2 y mujeres con DM gestacional.

Realizaron una búsqueda sistemática del 2003 al 2013; tras la selección de títulos y resúmenes por dos evaluadores independientes, los estudios seleccionados fueron evaluados con la herramienta metodológica Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2 (QUADAS-2), la evaluación mostro un bajo riesgo de sesgo para los estudios incluidos en todos los aspectos evaluados.

Un total de 9 estudios con 25.932 sujetos fueron incluidos, sobre estos se evaluó la sensibilidad, especificidad, razón de probabilidad positiva y negativa (LR + y LN-) y el área bajo la curva.

Los resultados mostraron que la sensibilidad combinada de la HbA1c comparada con el patrón de oro (prueba de tolerancia a la glucosa) fue de 0,518 (IC 95 % = 0,499, 0,537), la especificidad combinada fue de 0,956 (IC 95 % = 0,953, 0,958), el LR + de 19.007 (IC 95 % = 9,509, 37.993), el LR - combinado de 0,477 (IC 95 % = 0,379, 0,599), los FN y FP fueron 0,482 y 0,044 respectivamente (tabla 3).

Tabla 3. Características operativas HbA1c

| Prueba diagnóstica | Sensibilidad | Especificidad | Valor predictivo positivo (VPP) | Valor predictivo negativo (VPN) |
|---------------------------|---------------------|----------------------|--|--|
| HbA1c | 51,8 % | 95,6 % | 61 % | 94 % |

Se consideró el valor de HbA1c de $\geq 6,5$ % mostraba una alta especificidad pero con baja sensibilidad lo cual se refleja en un inadecuado diagnóstico hasta en un 48,7 % de los sujetos con DM de novo. Los estudios de la actualización no cambiaron la dirección ni la magnitud de los datos.

Con respecto a las poblaciones orientales y occidentales, Yan y cols. (46) condujeron una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de evaluar el empleo de la HbA1c en el diagnóstico de la DM2 en estas dos poblaciones, la búsqueda incluyó estudios de 1998 a 2012 los estudios fueron de carácter observacional o de diagnóstico cuyo objetivo primario fuera la evaluación de la HbA1c y se describieran las características operativas (sensibilidad, especificidad, área bajo la curva). La calidad de los estudios y el riesgo de sesgo fue evaluada por medio de la herramienta QUADAS 2 mostrando que todas las publicaciones incluidas tenían alta calidad y bajo riesgo de sesgo.

Los estudios incluidos fueron divididos en dos grupos Este (China, Japón, Corea del sur, India) y Oeste (Europa, América, Australia y Reino Unido), 25 estudios fueron incluidos para el análisis: 12 de poblaciones orientales y 13 de poblaciones occidentales, en total 82689 pacientes. La sensibilidad y especificidad combinada de la HbA1c fue evaluada y comparada entre las dos poblaciones. El área bajo la curva para este y occidente fue 0,9331 y 0,9120 respectivamente ($p = 0,98$). La sensibilidad y especificidad combinada fue de 58,7 % y de 98,4 % para la población del este y de 65,5 % y 98,1 % para la población de occidente respectivamente. Se concluyó que la HbA1c muestra el mismo valor diagnóstico en las poblaciones de este y occidente.

Una vez definida la cantidad de pacientes que quedaban clasificados en cada grupo (VP, VN, FP y FN) procedimos a evaluar el potencial impacto de estar en cada uno de ellos con respecto a los desenlaces que en la graduación fueron considerados como críticos

5.2.4.1 Impacto en desenlaces microvasculares

The World Health Organization (WHO) realizó una revisión sistemática, con el objetivo de evaluar el impacto del diagnóstico de la diabetes utilizando HbA1c al compararla con el diagnóstico realizado por la prueba de tolerancia de la glucosa, basado en la detección y predicción de complicaciones microvasculares. Los estudios incluidos fueron cohortes que evaluaran adultos mayores de 18 años con o sin DM 2; la búsqueda sistemática incluyó artículos publicados entre Enero de 1990 y Septiembre de 2010, se realizó evaluación independiente de la calidad y se empleó la metodología GRADE para el resumen y calificación de la evidencia.

Once estudios fueron incluidos, pero es importante documentar que la mayoría de los datos que relacionan los niveles de glucemia con retinopatía provienen de estudios de cohorte trasversal y no cohortes prospectivas, dentro de los estudios reportados en la revisión sistemática que aportan a la pregunta de interés por su carácter prospectivo, el estudio francés DESIR (50) evaluó los valores de prueba de tolerancia a la glucosa y de HbA1c y la incidencia de retinopatía a 10 años en 700 franceses (30-65 años); pero a pesar de reportar datos de incidencia y prevalencia de retinopatía en paciente con diabetes *mellitus* no se evaluó de forma diferencial y/o comparativa estos datos para la HbA1c y la prueba de tolerancia a la glucosa.

La revisión de la literatura y la revisión sistemática desarrollada por WHO nos permite considerar que no existe un estudio que responda la pregunta de interés con respecto a los desenlace de complicaciones microvasculares.

Dado que no existen estudios que evalúen directamente los desenlaces de interés (complicaciones micro, macrovasculares y/o mortalidad), utilizando una estrategia de diagnóstico como la HbA1c y/o la prueba de tolerancia a la glucosa, el grupo desarrollador considero aplicar la metodología GRADE con una aproximación en 2 pasos:

1. Evaluar las características operativas de la HbA1c comparada con la prueba de tolerancia a la glucosa asumiendo esta última como estándar de oro, datos que fueron descritos previamente en este texto basado en la revisión sistemática con metaanálisis de Xu. Sobre estos datos se realizó ponderación de la probabilidad de presentar los desenlaces de interés en términos de VP, VP, FP, FN esto con el fin de evaluar la verdadera utilidad de la prueba diagnóstica.

2. Posteriormente a haber definido qué número de pacientes se ubicaban en cada grupo (VP, FP, FN VN), se empleó evidencia indirecta obtenida de la cohorte de seguimiento de pacientes con DM 2 UKPDS para definir el impacto sobre los desenlaces críticos de interés.

A continuación se describirán los datos de estudio UKPD y posteriormente se documentaran los resultados de la estrategia de 2 pasos:

El estudio UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) (10) inicio en 1970 fue diseñado para establecer si en pacientes con DM 2 el control de la glucosa sanguínea reducía el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares. El estudio fue realizado entre 1977 y 1991 tiempo en el cual médicos generales de las 23 áreas de los hospitales participantes incluyeron pacientes con diagnóstico de novo de DM 2 entre los 25 y 65 años. Los pacientes con un reporte de glucemia mayor de 128 mg/dl evaluado en ayuno por dos mañanas eran candidatos a ingresar al estudio; aquellos que tuvieran cetonuria, elevación de la creatinina plasmática, antecedente de infarto agudo de miocardio en el año previo, angina o falla cardiaca actual, retinopatía que hubiera requerido manejo con láser, malignidad o enfermedad sistémica grave fueron excluidos.

5102 pacientes fueron reclutados, los primeros tres meses los pacientes solamente recibieron manejo con dieta y visita médica y de nutricionista mensual, posteriormente se realizó la aleatorización la cual tuvo en cuenta el peso, dividiendo a los pacientes en dos grupos según la presencia o no de sobrepeso. Finalmente se aleatorizaron los pacientes a tres grupos: tratamiento con dieta, tratamiento con sulfonilureas y tratamiento con insulina, los pacientes con sobrepeso podían recibir adicionalmente manejo con metformina.

Si los pacientes cursaban con síntomas de hiperglucemia y/o glucemia mayor de 270 mg/dl y se encontraban en el grupo de manejo convencional con dieta se realizaba una segunda aleatorización y pasaban al grupo de terapia farmacológica ya sea con sulfonilureas o insulina, en este último grupo el valor objetivo de glucemia fue de 108 mg/dl. La media de seguimiento del estudio fueron 10 años, los desenlaces macrovasculares son reportados a este tiempo, para los desenlaces microvasculares se reportan análisis cada 3 años. Dado que bajo el esquema de la pregunta de interés los pacientes serán tamizados cada 3 años, emplearemos para los desenlaces microvasculares el reporte de resultados a 3 años, para los macrovasculares será necesario la aproximación dado que se disponen de datos a 10 años. En la tabla 4 se mostraran los resultados tanto para los eventos macrovasculares como microvasculares, reportados por el estudio.

**Tabla 4. Proporción de pacientes con desenlaces en el grupo de tratamiento convencional
(dieta) o tratamiento farmacológico**

| Desenlaces macrovasculares (10 años) | Pacientes con los desenlaces clínicos Tto. + Dieta 2729 1138 | | Riesgo absoluto Eventos por 1000 pacientes/año Tto. + Dieta | | RR (IC) |
|--|---|-----|--|------|------------------|
| | | | | | |
| Muerte relacionada con DM 2 | 285 | 129 | 10,4 | 11,5 | 0,90 (0,71-1,11) |
| Todas las causas de mortalidad | 489 | 213 | 17,9 | 18,9 | 0,94 (0,8-1,10) |
| Infarto del miocardio | 387 | 188 | 14,7 | 17,4 | 0,84 (0,71-1) |
| ACV | 148 | 55 | 5,6 | 5 | 1,11 (0,81-1,51) |
| Amputación o muerte por enfermedad vascular periférica | 29 | 18 | 1,1 | 1,16 | 0,65 (0,36-1,18) |
| Microvasculares | 225 | 121 | 8.6 | 11.4 | 0,75 (0,6-0,93) |

+: Tratamiento farmacológico con insulina o sulfonilureas

| Desenlaces microvasculares (0-3 años) | Pacientes (n) Tto. + Dieta | | Pacientes con los desenlaces clínicos Progresión (%) Tto. + Dieta | | RR (IC 99) |
|--|---------------------------------------|------|--|------------|-------------------|
| | | | | | |
| Progresión de retinopatía* | 1786 | 743 | 282 (15,8) | 114 (15,3) | 1,03 (0,79-1,34) |
| Microalbuminuria | 2536 | 1048 | 305 (12) | 152 (14,5) | 0,83 (0,65-1,05) |
| Incremento de la creatinina plasmática 2 V | 2382 | 992 | 8 (0,34) | 5 (0,5) | 0,67 (0,15-2,88) |

El estudio ADDITION (51) tuvo como objetivo evaluar la efectividad y la costo-efectividad de una estrategia de tamización para DM tipo 2 el tratamiento multifactorial intensivo para los sujetos detectados con DM 2 por la tamización en cuidado primario. Participaron 63 centros de práctica, en tres de los cuales se condujo el estudio piloto, 33 fueron asignados a tres grupos: control, tamización seguida de tratamiento intensivo y tamización más manejo de rutina, en una aleatorización no balanceada de (1:1:3). Los 27 centros de práctica restantes fueron aleatorizados al azar al grupo de tratamiento intensivo o rutinario. Se empleó un puntaje de riesgo para identificar a los sujetos entre 40-69 años con alto riesgo de DM 2 no diagnosticada. Se evaluaron como desenlaces de interés el riesgo cardiovascular a 1 año, la mortalidad de causa cardiovascular y la morbilidad a 5 años tras el diagnóstico de DM 2. En la tabla 5 se muestran los resultados para los desenlaces de interés.

Tabla 5. Relación mortalidad de causa cardiovascular y morbilidad

| Desenlaces | Grupo Control | | Grupo de tamización | | HR (95 % IC) |
|----------------------------|-----------------------|-------------------|---------------------|----------------------|------------------|
| | Tasa × 1000 p/año* | N. Muertes | N. Muertes | Tasa × 1000 p/año | |
| Todas las causas de muerte | 377 | 9,89 (8,94-10,94) | 1532 | 10,50 (9,99-11,04) | 1,06 (0,9-1,25) |
| Mortalidad cardiovascular | 124 | 3,25 (2,73-3,88) | 482 | 3,3 (3,02-3,61) | 1,02 (0,75-1,38) |
| Otras causas de mortalidad | 84 | 2,2 (1,78-2,73) | 353 | 2,42 (2,18-2,68) | 1,1 (0,87-1,39) |

* Tasa por mil persona/año (IC 95 %)

Tabla 6. Resumen de la evidencia

| Referencia Tipo de estudio | Intervención | Desenlaces | Número de estudios | Número de participantes | Tamaño del efecto* (IC 95 %) |
|---|---|---|---------------------------|--------------------------------|--|
| Xu Na, Wu H. 2014. Meta-análisis | HbA1c comparada con el patrón de oro (prueba de tolerancia a la Glucosa) | Sensibilidad (S), especificidad (E), VPP, VPN | 9 estudios | 25 932 | S: 0,518 (IC 95 % = 0,499, 0,537) E: 0,956 (IC 95 % = 0,953, 0,958) LR +: 19.007 (IC 95 % = 9,509, 37.993) LR -: 0,477 (IC 95 % = 0,379, 0,599) |
| Yan S, Liu S. 2013. Meta-análisis | HbA1c comparada con el patrón de oro (prueba de tolerancia a la Glc). Población oriental vs. occidental | Sensibilidad (S), especificidad (E), VPP, VPN | 25 estudios | 82 689 | Población del este S: 58,7 % E: 98,4 % Población de occidente: S: 65,5 % E: 98,1 % |

5.2.5 Calidad del conjunto de la evidencia (anexo 4)

En la tabla 7 se presenta el resumen de la evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia incluida para la elaborar la recomendación. El perfil completo de evaluación de calidad y formato QUADAS 2 se presenta en el anexo 4.

Para la realización del QUADAS 2 y la tabla de evidencia GRADE de pruebas diagnósticas se tuvo en cuenta el estudio de Xu y cols. (45) y la información del estudio UKPS como evidencia indirecta de los desenlaces de interés.

Tabla 7. Calidad de la evidencia para la recomendación (anexo 4)

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|---|----------------------|-------------------------|
| HbA1c vs. Prueba de tolerancia a la glucosa | Verdaderos positivo | ⊕⊕⊕⊕ Baja |
| HbA1c vs. Prueba de tolerancia a la glucosa | Verdaderos negativos | ⊕⊕⊕⊕ Baja |
| HbA1c vs. Prueba de tolerancia a la glucosa | Falsos positivos | ⊕⊕⊕⊕ Baja |
| HbA1c vs. Prueba de tolerancia a la glucosa | Falsos negativos | ⊕⊕⊕⊕ Baja |

5.2.6 Formulación de las recomendaciones

5.2.6.1 De la evidencia a las recomendaciones

5.2.6.1.1. Discusión de la evidencia

De acuerdo con la evidencia presentada se pudo establecer que la HbA1c comparada con el patrón de oro (prueba de tolerancia a la glucosa) es una adecuada herramienta para confirmar el diagnóstico de DM tipo 2 en pacientes que resultaron positivos al ser evaluados con una herramienta de tamización (en este caso el FINDRISC), dada su alta especificidad (95,6 %) y valor predictivo negativo (94 %), considerando que permite descartar razonablemente el diagnóstico en pacientes que no tienen la enfermedad.

La mayor limitante de la HbA1c se encuentra dada por la presencia de una sensibilidad intermedia, de solo el 51,8 %, lo cual conllevaría a que un porcentaje significativo de pacientes con diabetes *mellitus*, no sean detectados por esta prueba. Se consideró por tanto al interior del grupo que si el paciente tiene un riesgo muy alto de diabetes, en la prueba de tamización, se deberá realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa en caso de que la HbA1c resulte menor de 6,5 %.

Adicionalmente se tuvo en cuenta la propuesta de la metodología GRADE para aproximarse a preguntas de pruebas diagnósticas, por lo que entramos a evaluar el potencial impacto de los resultados de la prueba en los desenlaces finales de los pacientes que fueron clasificados erróneamente como falsos positivos (ansiedad, depresión) y falsos negativos (mortalidad y complicaciones macro y microvasculares). Como se presentó en la pregunta uno, no se encontró un impacto significativo sobre ansiedad o depresión en los pacientes falsos positivos. Con base en los datos reportados por los estudios UKPDS y ADDITION, se encontró que el impacto a 3 años de un diagnóstico inadecuado no fue significativo, encontrando tasas similares de muerte y complicaciones micro y macrovasculares entre pacientes mal diagnosticados, y los pacientes que fueron diagnosticados correctamente y recibieron manejo farmacológico. Se tuvo en cuenta el impacto a 3 años, asumiendo que a estos pacientes se les seguirá realizando tamización con al menos este intervalo de tiempo.

5.2.6.1.2 Balance de riesgos y beneficios

Se consideró al interior del grupo que el beneficio de una prueba diagnóstica que no requiere preparación, que no se altera por la actividad física o la ingesta de alimentos reciente, con baja variabilidad y que adicionalmente brinda herramientas sobre el control en los últimos tres meses, sin impactos significativos en los desenlaces de interés tanto macrovasculares como microvasculares en los pacientes con inadecuado diagnóstico, por lo que las recomendaciones deben ser a favor de su uso.

5.2.6.1.3 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes


Los pacientes manifestaron su preferencia en contra de realizar la prueba de tolerancia a la glucosa, dadas las limitantes de la misma asociadas a el tiempo laboral perdido (dado que se requiere de dos horas para su elaboración), la variabilidad y las incomodidades asociadas a su realización (dadas por la ingesta de la carga de glucosa).

Dentro de las dudas con respecto a la HbA1c se cuestionaban si el componente genético influía el punto de corte de la HbA1c, punto que fue aclarado durante la reunión indicando que no existía punto de corte diferente de la HbA1c asociados a la carga genética.

5.2.6.1.4 Implicaciones sobre los recursos


Dentro del SGSSS colombiano, la mejor estrategia de tamización-diagnóstico de la diabetes *mellitus* tipo 2 en términos de la relación costos y beneficios, corresponde al uso del cuestionario FINDRISC, seguido de la prueba de glucosa en ayunas para quienes presenten un riesgo alto de tener o desarrollar la enfermedad, más el test de tolerancia oral a la glucosa como prueba confirmatoria en los casos que la glucosa en ayunas no sea concluyente. La evaluación económica completa de esta pregunta clínica se puede ampliar en el capítulo 7 de la presente guía.

5.2.7. Recomendaciones

2. Se sugiere utilizar la hemoglobina glicosilada (HbA1c) como estrategia para diagnosticar diabetes *mellitus* tipo 2 en pacientes con glucemia plasmática en ayunas entre 100 y 125 mg/dl. También se puede utilizar para corroborar el diagnóstico cuando el resultado de la glucemia plasmática en ayunas es equívoco*. Un valor $\geq 6,5$ % confirma el diagnóstico. 

Recomendación débil a favor de su uso.

Calidad de la evidencia Baja ⊕⊕⊖⊖

3. Se sugiere utilizar la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) como estrategia para el diagnóstico de la diabetes *mellitus* tipo 2 en pacientes con glucemia plasmática en ayunas entre 100 y 125 mg/dl que manifiesten su preferencia por esta estrategia. También se puede utilizar para corroborar el diagnóstico cuando el resultado de la glucemia plasmática en ayunas es equívoco*. Un valor ≥ 200 mg/dl a las 2 horas de ingerir una carga de 75 g de glucosa confirma el diagnóstico. 

Recomendación débil a favor de su uso.

Calidad de la evidencia Alta ⊕⊕⊕⊕

*Se considera glucemia plasmática en ayunas equivocada cuando las 2 mediciones de glucemia son *divergentes*; es decir, uno es > 125 , y el otro, menor.

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA:

- Los centros que realizan la prueba de HbA1c deberán cumplir con las normas internacionales, garantizando que los kits disponibles en el país y los métodos sean certificados por la NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program, www.ngsp.org).
- En caso que la sospecha clínica de DMT2 sea alta en la prueba de tamización, y la HbA1c se encuentre por debajo de 6,5 %, se deberá realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) para confirmar el diagnóstico o para establecer la presencia de categorías con riesgo aumentado de diabetes (Prediabetes)* para incluirlos en programas de prevención de DMT2.

*Categorías con riesgo aumentado de diabetes:

- - Glucemia de ayuno alterada: Glucemia plasmática ayuno entre 100 y 125 mg/dl
- - Intolerancia a la glucosa: Glucemia a las 2 horas entre 140 y 199 mg/dl en una PTOG
 - La prueba PTOG detecta más casos de diabetes que la HbA1c y por consiguiente resulta ser más costo efectivo. Se debe utilizar cuando se desea diagnosticar al mayor número de personas que tienen diabetes.
 - En todos los casos en que se diagnostique DMT2, se debe medir la HbA1c al comienzo para utilizarla en la toma de decisiones sobre el tratamiento a seguir y para poder evaluar posteriormente el efecto del tratamiento.
 - En todos los casos en los que se descarte el diagnóstico de DMT2 debe hacerse educación sobre estilos de vida saludable, enfatizando en el control de los factores de riesgo para DM que fueron identificados inicialmente en la tamización.

5.2.7.1 Recomendaciones de investigación

Se requiere evidencia directa del impacto de las características operativas de la HbA1c sobre los desenlaces micro y macrovasculares en un seguimiento a 3 años.

REFERENCIAS

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes *Mellitus*. Diabetes Care. 2010 Jan; 33 (Supplement_1): S62-S69.
2. Committee TIE. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care. 2009 Jan; 32 (7): 1327-34.
3. Goldenberg R, Punthakee Z. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. Can J diabetes. 2013 Apr; 37 Suppl 1: S8-S11.
4. Colagiuri S, Lee CMY, Wong T. Glycemic Thresholds for Diabetes-Specific Retinopathy. Diabetes Care. 2011; 34 (1): 3-8.
5. Cheng YJ, Gregg EW, Geiss LS, Imperatore G, Williams DE, Zhang X, et al. Association of A1C and fasting plasma glucose levels with diabetic retinopathy prevalence in the U.S. population: Implications for diabetes diagnostic thresholds. Diabetes Care. 2009 Nov; 32 (11): 2027-32.
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2013. Diabetes Care [Internet]. 2013 Jan 1; 36 (Supplement 1): S11-S66. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_1/S11.short
7. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Goldenberg R, Punthakee Z. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. Can J Diabetes. 2013 Apr; 37 Suppl 1: S8-11.
8. Little RR, Sacks DB. HbA1c: how do we measure it and what does it mean? Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2009 Apr; 16 (2): 113-8.
9. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): Results of Feasibility Study. The DCCT Research Group. Diabetes Care. 1987 Jan; 10 (1): 1-19.
10. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. Br J Clin Pharmacol. 1999 Nov; 48 (5): 643-8.
11. Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Myers GL, Sacks DB, Goldstein DE. The national glycohemoglobin standardization program: a five-year progress report. Clin Chem. 2001 Nov; 47 (11): 1985-92.
12. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson J-O, Miedema K, Barr JR, Goodall I, et al. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. Clin Chem. 2004 Jan; 50 (1): 166-74.
13. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes Care. 2008 Aug; 31 (8): 1473-8.

14. Handelsman Y, Mechanick JL, Dagogo-jack S, Davidson JA. AACE Guidelines. American Association of clinical endocrinologist medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes *mellitus* comprehensive care plan. *Diabetes Care*. 2011; 1-53.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - -2013. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 May 23]; 36 Suppl 1 (October 2012): S11-66. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 3537269&tool = pmcentrez &rendertype = abstract>
16. Michigan Quality Improvement Consortium Guideline. Management of Diabetes *Mellitus*. Management of Diabetes *Mellitus*. 2013; 36 (January): 2013.
17. Funnell MM, Brown TL, Childs BP, Haas LB, Hoseney GM, Jensen B, et al. National standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 May 27]; 35 Suppl 1: S101-8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 3632167&tool = pmcentrez &rendertype = abstract>
18. Sherifali D, Fitzpatrick-lewis D, Peirson L, Ciliska D, Pottie K, Dunfield L, et al. Screening for Type 2 Diabetes in Adults. *CMAJ*. 2012;
19. Riethof M, Pl F, Lindvall B, Michels R, Connor OP, Redmon B, et al. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes *Mellitus* in Adults How to cite this document : Copies of this ICSI Health Care Guideline may be distributed by any organization to the organization ' s Health Care Guideline : Diagnosis and Management of Type 2. ICSI. 2012; (April).
20. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM PMTNA of CB. Guidelines an recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and management of Diabetes *mellitus*.
21. Colagiuri S, Davies D, Girgis S CR. National Evidence Based Guideline for Case Detection and Diagnosis of Type 2 Diabetes. Diabetes Australia and the NHMRC C 2009., editor. AUSTRALIA; 2009.
22. Instituto de Salud Carlos III M de C e I, Spain and Institute for Diabetes in Old People (IDOP) U. European Diabetes Working Party for Older People 2011 Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes *Mellitus* (EDWPOP). 2011; 37 (3).
23. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008.
24. Recommandation D E Bonne Pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. 2013;

25. A.J. Scheen CM. RECOMMANDATIONS 2012 EN DIABÉTOLOGIE Prise en charge de l' hyperglycémie dans le diabète de type 2 : une approche centrée sur le patient. 2012; (1): 623-31.
26. Ministry of Health of Malasya. Clinical Practice Guidelines on Management of type 2 Diabetes *Mellitus*. 4th Edition. 2009;
27. Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes *mellitus*: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* [Internet]. 2012 Feb 7; 156 (3): 218-31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312141>
28. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Optimal Therapy Report. Optimal Therapy Recommendations for the Prescribing and Use of Second-Line Therapy for Patients with Diabetes Inadequately Controlled on Metformin. 2010; (August).
29. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A Clinical Impact Assessment. 2010; (May).
30. Menéndez, Sara Artola, Rubio, Lourdes Barutell, Badorrey, Belén Benito, Barrera, Francisco Carramiñana, Fernández, Lourdes Carrillo, Samper, José Manuel Comas, Espino JD, Loiola, Patxi Ezkurra, Nadal, Josep Franch, Madueño, Manuel Ferreira, Soidan, Javier García, González, Rosario Iglesias, deSuárez, César Lozano, González, Esmeralda Martín, Manzano, José Luis Martín, Candela, Juan Martínez, Moreno, Ana Moreno, García, Ser V. Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la RedGDPS.
31. Gil-Velázquez, L. Sil-Acosta, M Aguilar-Sánchez L. Practice guideline. Diagnosis and treatment of type 2 diabetes *mellitus*. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2013; 51 (1)104-19. 2013; 51 (1).
32. México: Secretaría de Salud 2008. Guía de Practica Clínica. Diagnóstico, metas de control ambulatorio y referencia oportuna de la Diabetes *mellitus* tipo 2 en el primer nivel de atención.
33. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer M-J, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 May 23]; 28 (1): 88-136. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17220161>
34. Canadian diabetes Asociation 2013. Clinical Practice Guideline For the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J diabetes*. 2013;

35. Kasama K, Mui W, Lee WJ, Lakdawala M, Naitoh T, Seki Y, et al. IFSO-APC consensus statements 2011. *Obes Surg* [Internet]. 2012 May [cited 2014 May 27]; 22 (5): 677-84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22367008>
36. MINISTERIO DE SALUD. GUÍA CLÍNICA DIABETES *MELLITUS* 2 TIPO. SANTIAGO de chile: Minsal. Guia Clínica Diabetes *Mellitus* 2. 2010.
37. Working group of the Clinical Practice Guideline for type 2 Diabetes. Clinical Practice Guideline on type 2 Diabetes.
38. U.S. Preventive Services Task Force. Annals of Internal Medicine Services Task Force Recommendation Statement. 2008; 148 (11).
39. Czupryniak L. Guidelines for the management of type 2 diabetes: is ADA and EASD consensus more clinically relevant than the IDF recommendations? *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2009 Dec [cited 2014 May 27]; 86 Suppl 1: S22-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20115928>
40. Blonde L. Current antihyperglycemic treatment guidelines and algorithms for patients with type 2 diabetes *mellitus*. *Am J Med* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010 Mar [cited 2014 May 27]; 123 (3 Suppl): S12-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20206727>
41. Moses A. Indian insulin guidelines: a year later and the road ahead. *J Assoc Physicians India* [Internet]. 2011 Apr; 59 Suppl (april): 23-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21823252>
42. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. AACE/ACE Consensus Statement Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes *Mellitus*: An Algorithm for Glycemic Control AACE/ACE Glycemic Control Algorithm Cons. *Endocr Pract*. 2009; 15 (6): 463-89.
43. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 May 25]; 32 (1): 193-203. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 2606813&tool = pmcentrez &rendertype = abstract>
44. SIGN 50: A guideline developer's handbook [Internet]. [cited 2014 May 26]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>
45. Xu N, Wu H, Li D, Wang J. Diagnostic accuracy of glycated hemoglobin compared with oral glucose tolerance test for diagnosing diabetes *mellitus* in Chinese adults: A meta-analysis.

- Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2014 May 9 [cited 2014 Jun 20]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24857263>
46. Yan S, Liu S, Zhao Y, Zhang W, Sun X, Li J, et al. Diagnostic accuracy of HbA1c in diabetes between Eastern and Western. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2013 Jul [cited 2014 Jun 20]; 43 (7): 716-26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23634648>
 47. WHO. HbA1c in the diagnosis of type 2 diabetes: a systematic review. World Health Organization.
 48. Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Hirasawa R, Yachi Y, Yoshizawa S, et al. Use of high-normal levels of haemoglobin A (1C) and fasting plasma glucose for diabetes screening and for prediction: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013 Nov; 29 (8): 680-92.
 49. Huang H, Peng G, Lin M, Zhang K, Wang Y, Yang Y, et al. The diagnostic threshold of HbA1c and impact of its use on diabetes prevalence-a population-based survey of 6898 Han participants from southern China. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013 Oct [cited 2014 Jun 20]; 57 (4): 345-50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23777673>
 50. Massin P, Lange C, Tichet J, Vol S, Erginay A, Cailleau M, et al. Hemoglobin A1c and fasting plasma glucose levels as predictors of retinopathy at 10 years: the French DESIR study. *Arch Ophthalmol*. 2011 Feb; 129 (2): 188-95.
 51. Simmons RK, Echouffo-Tcheugui JB, Sharp SJ, Sargeant L a, Williams KM, Prevost a T, et al. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2012 Nov 17 [cited 2014 Jul 10]; 380 (9855): 1741-8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 3607818&tool = pmcentrez &rendertype = abstract>
 52. Care M. Standards of medical care in diabetes - -2013. *Diabetes Care*. 2013 Jan; 36 Suppl 1 (October 2012): S11-66.

TEMA 2. MANEJO INICIAL DE LA DIABETES TIPO 2

El objetivo fundamental del tratamiento consiste en lograr cambios intensivos en el estilo de vida que conduzcan a un control metabólico permanente mediante la normalización y mantenimiento del peso y el incremento persistente de la actividad física

La persona con DMT2 y exceso de peso debe entrar a un programa que le ayude a hacer una dieta con la reducción de ingesta calórica necesaria para perder peso y alcanzar un índice de masa corporal cercano a 25 kg/m^2 .

La dieta debe ser fraccionada y balanceada, teniendo en cuenta la edad y la actividad del sujeto.

Se debe reducir el consumo de alimentos fuentes de carbohidratos simples y de grasas saturadas y trans, que se pueden sustituir por grasas provenientes de pescados y de aceites vegetales como el de canola y de oliva.

Se debe aumentar el consumo de frutas y verduras como fuentes de fibra y antioxidantes. También el de leguminosas como fuente de proteína y fibra, teniendo en cuenta su contenido calórico.

El manejo de los pacientes con DMT2 debe ser multifactorial para lograr un control adecuado de todos los factores de riesgo cardiovasculares como la hiperglucemia, la dislipidemia, la hipertensión arterial y el tabaquismo.

Todo paciente con DMT2 debe ingresar a un programa educativo que lo apoye para que modifique su estilo de vida, alcance los objetivos terapéuticos y prevenga las complicaciones de la diabetes.

El programa educativo debe ser continuo y debe estar liderado por un profesional de la salud certificado en educación diabetológica, con el apoyo de profesionales en otras áreas de la salud como nutrición, enfermería, educación física, psicología, podología y odontología.

El tratamiento farmacológico se comienza usualmente con antidiabéticos orales cuando el paciente está clínicamente estable, aunque tenga una HbA1c muy elevada. El descenso de la HbA1c es directamente proporcional al grado de elevación inicial de la misma.

Cuando el paciente se encuentra muy sintomático y clínicamente inestable, con pérdida aguda de peso, signos de deshidratación, evidencia de cetosis y glucemias muy elevadas, se recomienda iniciar insulina aunque luego se pueda retirar gradualmente.

Cuando el paciente con DMT2 tiene una obesidad mórbida, con un IMC ≥ 35 kg/m², se puede beneficiar si ingresa a un programa dirigido a practicarle una cirugía bariátrica en caso de que reúna los criterios a favor, no tenga contraindicaciones y demuestre estar dispuesto a cambiar intensivamente su estilo de vida.

5.3. INTERVENCIONES EN CAMBIOS DEL ESTILO DE VIDA PARA DIABETES MELLITUS TIPO 2

5.3.1 Pregunta clínica 3

¿En personas adultas con diabetes *mellitus* tipo 2 recién diagnosticada, se puede iniciar manejo solamente con cambios intensivos de estilo de vida?

Nota aclaratoria: Debido a que la pregunta abarca dos temas importantes y extensos se decidió, dentro del grupo desarrollador evaluar las intervenciones de cambios en el estilo de vida por separado, primero se abordó el tema de cambios en la dieta (A) y luego el tópico referente a actividad física (B).

Pregunta clínica en formato PICO

| Población | Intervención | Comparación | Desenlaces |
|---|---|---|---|
| Personas adultas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 recién diagnosticada que residen en Colombia | Cambios intensivos de estilo de vida: Dieta, ejercicio o ambos | Cambios usuales en el estilo de vida y/o antidiabéticos | 1. Mortalidad 2. Complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) 3. Complicaciones macrovasculares (ACV, IAM, EAP) 4. HbA1c 5. Calidad de vida 6. Glicemia postprandial 7. Hipoglicemia 8. Ganancia de peso |

5.3.1.1. Fundamentación

Los cambios en el estilo de vida es una de los principales piedras angulares del tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2 interviniendo en metas como el control de la glucemia, disminución de peso, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial y por ende actuando sobre factores de riesgo cardiovascular, con el fin de disminuir el riesgo de enfermedad cardiovasculares, que se presentan en el 70 % de estos pacientes (1,2)

El sobrepeso y la obesidad son los factores de riesgo más importantes para diabetes *mellitus* tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Esto se debe a que el aumento del tejido adiposo en la cavidad abdominal, incrementa la resistencia de insulina y como consecuencia de esto, aumenta la secreción de la insulina. Esto lleva a un estado de estrés que lleva en el tiempo a una disminución de la función de la célula beta y a deterioro del control de la glucemia (1).

El incremento en la actividad física y el manejo nutricional es fundamental para el tratamiento inicial de la diabetes *mellitus* tipo 2 y por tanto es recomendado por consensos internacionales en el manejo de esta entidad (3). Estudios que evalúan estas intervenciones, concluyen que la concentración de hemoglobina glicosilada puede disminuirse en 0,6 - 0,8 % con la actividad física y en 0,5 % con los cambios dietarios (4,5)

El tratamiento no farmacológico debe ser individualizado regularmente evaluado y reforzado de manera intensiva en cada una de las consultas. La evidencia apunta a no establecer una prescripción

rígida y única. Se prefiere individualizar el planeamiento de las actividades, acordes a la edad, tratamientos concomitantes, preferencias del paciente, necesidad y estilos de vida y el estado socioeconómico (6).

MANEJO DIETETICO

Debido al alto porcentaje de pacientes con sobrepeso u obesidad con diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 las estrategias de manejo deben incluir restricción calórica, para lograr reducción del peso corporal. Los pacientes con peso normal (IMC 19-25), deben recibir una dieta normo calórica. En pacientes con bajo peso, no requieren alimentos cuyo valor calórico sea superior a lo normal. (7,8)

CARBOHIDRATOS

Los carbohidratos deben representar entre el 45 al 60 % del valor calórico total. Esto ha demostrado mejoría en la hemoglobina glicosilada y triglicéridos, mas no en cambios del LDL, HDL o peso corporal (7,8). Dietas muy bajas en carbohidratos pueden no asegurar niveles suficientes de vitaminas, minerales y fibra (2).

El índice glicémico brinda información de la calidad del contenido de carbohidratos de un alimento, basados en la habilidad de estos en aumentar la glucosa a nivel sanguíneo (35). Para disminuir este aumento, deben preferirse las comidas de bajo índice glicémico. Dentro de estos, se incluyen las leguminosas (granos secos), frijoles, lentejas, pasta, pan de centeno, frutas con cascara (manzanas, peras, naranjas, melocotones, cerezas) y vegetales (7-10).

La adición de fibra soluble disminuye el vaciamiento gástrico y retrasa la absorción de glucosa en el intestino delgado, alcanzando una mejoría del control postprandial de la gluemia. Se recomienda una ingesta de 25 g y 38 g en mujeres y hombres respectivamente; de 21 g y 30 g para personas mayores de 51 años (11,12).

AZUCARES

La ingesta de sacarosa (azúcar simple) que corresponda al 10 % del valor calórico total es aceptable (50 a 65 g/día en una dieta de 2000 a 2600 kcal/día). Sin embargo en dosis de > 65 g/día o más del

10 % del calor calórico total, puede tener algún efecto deletéreo, como ganancia de peso y alteraciones del perfil metabólico (8).

El consumo de fructosa en lugar de otras fuentes de carbohidratos (almidones o sacarosa), ha sido estudiado, evidenciando que no tiene un efecto deletéreo, en el peso corporal, presión arterial e incluso puede disminuir la hemoglobina glicosilada. Sin embargo se debe tener precaución con dosis mayores a 60 g o el 10 % del valor calórico total (2,13). El consumo de frutas que contengan fructosa, no tiene evidencia que sea perjudicial en estos pacientes, sin embargo se prefieren frutas con bajo índice glicémico, para evitar efectos adversos metabólicos (8,14).

GRASAS

Se deben seguir las recomendaciones de la población general. Éstas no deben superar un rango del 20 al 35 % del valor calórico total. Las grasas saturadas (grasas de origen animal incluyendo lácteos y aceites de coco y palma) deben restringirse a menos del 7 al 10 % del calor calórico total. Debe asegurarse el consumo de ácidos grasos mono insaturados, para completar 20 % del valor calórico total (aceite de oliva y canola, aguacate, maní, nueces). El resto debe provenir de los ácidos grasos polinsaturados (grasa de pescado, aceites vegetales) (7,8).

PROTEÍNAS

En pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 deben recibir la misma proporción de proteínas respecto al valor calórico total (1 a 1,5 g por kg de peso por día o 15 al 20 %). No hay evidencia que este porcentaje necesite ser modificado, excepto en quienes consumen altas tasas de ácidos grasos saturados o en pacientes con Nefropatía diabética (2).

5.3.1.2. Protocolo de revisión de la literatura

| Alcance y objetivo de la recomendación | |
|---|--|
| Objetivo de la recomendación | Definir el impacto de estrategias de cambio intensivos en la dieta como manejo inicial de pacientes con diabetes <i>mellitus</i> 2 recién diagnosticada. |
| Aspecto clínico | Manejo nutricional y de ejercicio. |
| Usuarios | Médicos generales, especialistas y profesionales de la salud vinculados en el ámbito asistencial en la atención de pacientes con diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> 2 en los diferentes niveles de atención. |
| Escenario | Niveles de baja, mediana y alta complejidad de atención en salud en Colombia. |
| Población blanco | Adultos en Colombia, mayores de 18 años con diagnóstico reciente de diabetes <i>mellitus</i> 2. |
| Alternativas identificadas | <p>Dieta:</p> <p><i>Dietas reducidas en calorías, con reemplazo a base de soya:</i> Se designa a las dietas con ingesta de 1000 a 2000 kcal diarias, reemplazando la composición de la dieta con proteína, fruta y verduras.</p> <p><i>Dietas bajas en carbohidratos:</i> Se designa a las dietas que reduce la ingesta de carbohidratos < 45 % del consumo calórico total.</p> <p>Caracterizado por consumo de alimentos ricos en proteínas, vegetales bajos en carbohidratos (pepinos, calabacín, verduras de hojas verdes etc.).</p> <p><i>Dietas bajas en grasas (incluyendo dietas veganas):</i> Reduce la ingesta de grasa a < 30 % del consumo calórico total y < 10 % de la ingesta de grasa saturada, reemplazando la pérdida energética, por lo menos parcialmente, con carbohidratos (simples o complejos), proteína magra o frutas, verduras y productos lácteos bajos en grasa.</p> <p><i>Dietas con índice glucémico bajo:</i> Se designa a las dietas que dan prioridad a los alimentos que producen la mínima alteración de los niveles circulantes de glucosa. Incluye alimentos con índice glucémico menor a 70, como: berenjena, zanahorias, lentejas, maní, etc.</p> <p><i>Dieta mediterránea:</i> Caracterizada por un alto consumo de grasas monoinsaturadas (principalmente proveniente de aceitunas y aceite de oliva), proteínas vegetales, cereales integrales y frutas. Consumo moderado de pescado, aves, productos lácteos bajos en grasa, frutos secos y alcohol (habitualmente con las comidas); bajo consumo de carnes rojas, granos refinados y azúcares.</p> |

| | |
|---|---|
| | <p><i>Dietas individualizada basada en las recomendaciones de la Asociación Americana de diabetes (ADA) (15).</i></p> <p>Dieta vs. manejo farmacológico inicial</p> <p>Manejo dietario individualizado solo</p> <p>Manejo farmacológico inicial</p> |
| <p>Desenlaces críticos e importantes</p> | <p>Críticos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mortalidad 2. Complicaciones microvasculares (Retinopatía, Nefropatía, Neuropatía) 3. Complicaciones macrovasculares (ACV, IAM, EAP) 4. HbA1c <p>Importantes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Calidad de vida 2. Hipoglucemia 3. Ganancia de peso |

5.3.1.3 Resumen de hallazgos

5.3.1.3.1 Dietas reducidas en calorías, con reemplazo a base de soya

Dos revisiones sistemáticas evaluaron la dieta a base de soya y el impacto sobre la HbA1c. La revisión de Yang B actualizada más recientemente (49) incluyó 8 estudios (54-61) publicados desde 1966 hasta 2010, que evaluó el consumo de productos a base de soya, tofu o miso sobre el control glucémico (hemoglobina glicosilada [HbA1c]), con una duración de 6 semanas a 4 años. Los estudios que solo evaluaban la fibra de soya, polisacáridos de soya, isoflavonas de soya, sustancias extraídas de la soya y alimentos combinados con soya, no fueron incluidos en el estudio.

Todos los estudios utilizaron proteína de soya con contenido de isoflavonas como suplementación en un rango de 20 g/d a 111 g/d, 3 estudios utilizaron la fibra como dieta placebo (55,56,60,61), 3 estudios utilizaron proteínas de origen animal (54,57,59) y 2 estudios utilizaron proteínas de la leche (60,61).

De los ocho ensayos incluidos, 4 estudios (55,56,60,61) reportaron que los pacientes con DM2 no recibían ningún tipo de medicamentos adicionales o terapia nutricional para la dieta durante períodos

de intervención y de placebo, 3 ensayos clínicos aleatorizados informaron que los pacientes recibieron diversos tipos de medicamentos durante la intervención: estatinas, hipoglucemiantes orales e insulina (54,58,59).

De los 8 estudios incluidos 5 estudios evaluaron reducción de la hemoglobina glicosilada.

En la tabla 1 se presentan los resultados de este estudio.

Como puede observarse en los datos presentados en la tabla 1 no se encontró un efecto ni estadística, ni clínicamente significativo de la dieta a base de soya sobre los niveles de HbA1c.

La segunda revisión que evaluó dieta con remplazo a base de soya es la que soporta la realizada para la guía NICE, 2008 (24) para el Centro Nacional de colaboración para las condiciones crónicas, incluyó 6 estudios, con un tiempo de seguimiento de 3 meses a 6 años, en donde se evaluó la reducción de peso, el control glucémico, disminución de factores de riesgos cardiovasculares incluyendo: control lipídico y presión arterial en pacientes con diabetes *mellitus* 2. Se incluyeron 4 comparaciones: todos los estudios incluyeron hombres y mujeres con diabetes *mellitus* 2 sin complicaciones, 2 comparaciones se realizaron en pacientes obesos con diabetes *mellitus* 2. Cabe destacar que un estudio incluyó sibutramina como comparación en la intervención por lo que lo excluimos de nuestro análisis.

En la tabla 2 se presentan los resultados de este estudio para el tipo de dieta analizado.

Tabla 1. Resumen de la evidencia sobre los efectos de dieta de reemplazo a base de soya

| Referencia/ Tipo de estudio | Intervención | Desenlaces | Número de estudios | Número participantes en grupo intervención/grupo control | Tamaño del efecto (IC 95 %) |
|--|-----------------------------------|-------------------|---------------------------|---|------------------------------------|
| Yang G, 2011. M-A. RSL | Dieta de reemplazo a base de soya | HbA1c | 5 | Dieta a base de soya/Dieta placebo. | DM -0,09 % (-0,50, 0,31) |
| Guía NICE, 2008 | Dieta de reemplazo a base de soya | Reducción de peso | 1 | Dieta a base de soya/Dieta individualizada ADA 46/36 | DM -2,39 kg (-3,15, -1,63) |
| | | HbA1c | 1 | Dieta a base de soya/Dieta individualizada ADA 46/36 | DM -0,49 % (-0,71, -0,27) |

Abreviaturas: MA: Metaanálisis, RSL: revisión sistemática de la literatura, DM: diferencia de medias, HbA1c: hemoglobina glicosilada.

Específicamente en lo referente a dietas bajas en calorías con remplazo de alimentos a base de soya se incluyeron 2 comparaciones, con 165 pacientes con diabetes *mellitus* 2 obesos que evaluaban dieta de reemplazo a base de soya con dieta individualizada recomendada por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) o dieta de reemplazo a base de soya más dieta baja en grasa más sibutramina con dieta individualizada reducida en calorías

Respecto al peso, la dieta a base a de soya comparada con dieta individualizada por la ADA, reportó que el promedio de la reducción del peso en personas con dieta de reemplazo a base de soya fue mayor ($5,24 \pm 0,60$ kg a los 6 meses) que en el grupo control ($2,85 \pm 0,67$ kg ($p = 0,0031$)).

En cuanto a la hemoglobina glicosilada se encontró que los niveles de esta fueron significativamente menores en el grupo con dieta de remplazo a base de soya que en grupo de dieta individualizada, a los 3 (p = 0,04) y los 6 meses (p = 0,002).

Llama la atención los resultados discretamente divergentes de las dos revisiones, encontrando la primera que no hay impacto en la HbA1c, y la segunda una reducción mínima, estadísticamente significativa pero sin mayor relevancia clínica. La diferencia entre los resultados de las RSL presentadas, puede ser atribuida a que en la revisión de Yang (49) era mandatorio el uso de soya de forma exclusiva, a diferencia de la RSL publicada por NICE en donde se aceptaban otros suplementos. Independientemente de los resultados el tamaño del efecto es pequeño con pobre significancia clínica.

No se reportó en ningún estudio el impacto de la dieta con remplazo a base de soya sobre mortalidad, calidad de vida, eventos macrovasculares ni microvasculares para los estudios.

5.3.1.3.2 Otras dietas reducidas en calorías

La revisión sistemática evaluada por Nield 2009 (51) reportó un estudio (62) y 93 pacientes que comparaban dietas muy bajas en calorías (400-500 kcal/día) con dietas bajas en calorías (1000-2000 kcal/día), evaluando los efectos de estas dietas sobre el impacto en la hemoglobina glicosilada. En cuanto a las intervenciones dietéticas ambos grupos se presentaban a sesiones de consejería nutricional cada semana por 24 meses de seguimiento. El análisis estadístico del estudio fue por análisis de varianza de medidas repetidas, lo cual permitió reportar una reducción del peso de $14,2 \pm 10,3$ kg para el grupo de dieta muy baja en calorías comparado con $10,5 \pm 11,6$ kg para el grupo de dieta baja en calorías; P = 0,057. Con respecto al control glucémico, la hemoglobina glicosilada en el grupo de pacientes con dieta mu y baja en calorías disminuyó de un 10,6 % a 8,3 % a los 12 meses, sin embargo en el grupo de pacientes con dieta baja en calorías la hemoglobina glicosilada disminuyó de un 10,2 % a 8,8 % a los 12 meses.

Tabla 2. Resumen de la evidencia sobre los efectos de dietas bajas en calorías

| Referencia/ Tipo de estudio | Intervención | Desenlaces | Número de estudios | Número participantes en grupo intervención/grupo control | Tamaño del efecto (IC 95 %) |
|--------------------------------|---|-------------------|--------------------|--|-----------------------------|
| Nield | Dietas muy bajas en calorías (400 - 500 Kcal día) vs. dietas bajas en calorías (1000 - 2000 Kcal día) | HbA1c | 1 | 48/45 | -0,3 % (p: NS) |
| | | Reducción de peso | 1 | 48/45 | DM - 3,7 kg (p 0,057) |

Abreviaturas: MA: Metaanálisis, RSL: revisión sistemática de la literatura, DM: Diferencia de medias

A los 24 meses el porcentaje de hemoglobina glicosilada fue de $10,7 \pm 2,4$ % para el grupo de dieta baja en calorías, comparado con el grupo de dieta muy baja en calorías el porcentaje de hemoglobina glicosilada fue de $10,4 \pm 2,2$ % (porcentaje de HbA1c línea de base: $10,4 \pm 2,0$, porcentaje dieta muy baja en calorías, porcentaje de HbA1c línea de base: $10,5 \pm 2,0$ % dieta baja en calorías). El estudio del impacto de las dietas sobre el peso y la HbA1c no son sostenidas a través del tiempo y llegan a ser no significativas después de 24 meses.

Ningún estudio reportó impacto sobre mortalidad, calidad de vida, eventos cardiovasculares ni microvasculares.

5.3.1.3.3 Dieta baja en carbohidratos

La revisión de Ajala, 2013 (47) evaluó el efecto de las dietas bajas en carbohidratos comparado con otras dietas, en el peso y en control glucémico. Incluyó 20 estudios con 3460 pacientes, con una duración del seguimiento mayor a 6 meses.

Se incluyeron 22 comparaciones: 3 comparaciones fueron evaluadas en adultos con diabetes *mellitus* 2 en manejo solo con dieta y/o pobremente controlada.

Solo 8 estudios de los 20 estudios reportaron el impacto de la dieta baja en carbohidratos comparada con otras dietas. La RSL reporta riesgo alto de sesgo, asociado a sesgos de selección y perdidas al seguimiento en los estudios incluidos.

El resultado mostro que hay una reducción del porcentaje de hemoglobina glicosilada estadísticamente significativa (IC 95 %: -0,24 %, 0,00 %; p = 0,04).

En cuanto a la pérdida de peso no se presentó una diferencia estadísticamente significativa IC 95 %: -1,77, 0,39 kg; p = 0,21.

Tabla 3. Resumen de la evidencia sobre los efectos de dietas baja en carbohidratos

| Referencia/ Tipo de estudio | Intervención | Desenlaces | Número de estudios | Número participantes en grupo intervención/ grupo control | Tamaño del efecto (IC 95 %) |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------------|--------------------|--|-------------------------------------|
| Ajala, 2013 M-A | Dieta baja en carbohidratos | HbA1c | 8 | Dieta baja en carbohidratos/Otras dietas 878/743 | DM -0,12 % (-0,24, -0,00) |
| | | Pérdida de peso | 8 | Dieta baja en carbohidratos/Otras dietas 878/743 | DM -0,69 kg (-1,77, 0,39 kg); |
| Saslow, 2014 | Dieta baja en carbohidratos | HbA1c | 1 | Dieta baja en carbohidratos/Otras dietas | DM -0,6 % (-1,1 a -0,03) |
| | | Pérdida de peso | 1 | Dieta baja en carbohidratos/Otras dietas | DM -2,9 kg (-6,3 a 0,5) |

MA: metaanálisis, HbA1c: hemoglobina glicosilada DM: diferencia de medias

Dos revisiones sistemáticas adicionales (10,48) evaluaron el impacto de las dietas bajas en carbohidratos sobre el peso y el control glucémico. La revisión sistemática realizada por Castañeda-Gonzales y cols. (48) reportó datos de 8 estudios que incluyeron 664 pacientes. Las intervenciones dietéticas presentaron poca concordancia en la cantidad de carbohidratos en cada brazo de las intervenciones de los estudios incluidos, la menor ingesta reportada fue de 19 gramos/día y la mayor de 95 gramos/día. La heterogeneidad de los estudios no permite generar estimativos de resumen, y limita de gran forma la calidad del análisis.

La revisión de la guía NICE, 2008 (10) incluyó un ensayo clínico aleatorizado que reporta datos similares a los presentados por Ajala. Con una reducción de HbA1c de 0,55 % (IC 95 % -0,10, 0,75) $p = 0,132$ y disminución del peso de -3,55 kg (IC 95 % -1,16, 4,09) $p = 0,001$

En la búsqueda de la literatura para actualizar esta evidencia se encontró el ensayo piloto aleatorizado de Saslow (63) realizado en 34 pacientes con diabetes tipo 2. Este estudio evaluó las dietas bajas en carbohidratos comparado con dietas reducidas o moderadas en carbohidratos, El tiempo de seguimiento fue de 3 meses. Nuevamente el estudio reportó hallazgos similares a los presentados por Ajala (47) con una reducción en los niveles de hemoglobina glicosilada de -0,6 % IC 95 %: -1,1 a -0,03. Con respecto al el desenlace de pérdida de peso el estudio mostró una disminución de -2,9 kg IC 95 %: -6,3 a 0,5.

La actualización de estas RSL nos permitió identificar en estudio publicado por Davis (64), un ensayo clínico aleatorizado evaluó los efectos de la dieta baja en carbohidratos o dieta baja en grasa sobre la calidad de vida en pacientes obesos con diabetes *mellitus* 2. El estudio involucró a 105 participantes con un tiempo de seguimiento de 12 meses. En cuanto a las intervenciones dietéticas el grupo de dietas bajas en carbohidratos comenzó con un periodo de 2 semanas de restricción de carbohidratos de 20 a 25 g/día, en tanto que en el grupo de dieta baja en grasas los participantes la ingesta de grasa fue de un 25 % de la energía total que les permitía perder 1 a 2 libras por semana.

Utilizaron un cuestionario para evaluar la calidad de vida específico para diabetes llamado diabetes-39 (65) que ha sido validada con la Herramienta SF36. En este cuestionario se evaluó la ansiedad y la preocupación, control de la diabetes, movilidad, carga social, y función sexual. En este estudio los autores reportan que no hubo cambios estadísticamente significativos en la calidad de vida de los participantes que llenaron el cuestionario comparado con aquellos que no lo hicieron.

Ninguno de los estudios reportados evaluó el impacto de las dietas bajas en carbohidratos sobre mortalidad, eventos macrovasculares ni microvasculares.

5.3.1.3.4 Dietas bajas en grasa (incluyendo dieta vegana)

La revisión de la guía NICE, 2008 (24) incluyó un (66) estudio considerando 99 pacientes para el seguimiento, este estudio evaluó el control glucémico y el control lipídico en pacientes con diabetes *mellitus* 2. Las intervenciones dietéticas proporcionaban consejería dietética semanal con un médico, nutricionista y/o un instructor de cocina, las comparaciones incluían dietas bajas en grasa incluyendo las veganas, con las dietas individualizadas por la ADA. Tiempo de seguimiento de 22 semanas. El estudio reportó que en el 43 % del grupo de dieta veganas bajas en grasas disminuyó la ingesta de medicamentos antidiabéticos debido a hipoglucemia. En cuanto al peso, se reportó una disminución de 5,8 kg en el grupo con dieta vegana bajas en grasas comparado con 4,3 kg en el grupo de dieta con recomendaciones de la ADA, sin embargo la diferencia de grupos no fue estadísticamente significativa $p = 0,08$. A pesar de esto, el estudio reporta que en los pacientes en los que la ingesta de los medicamentos antidiabéticos fue constante la pérdida de peso en el grupo con dieta vegana bajas en grasas fue de 6,5 kg comparado con 3,1 kg el grupo con dieta con recomendaciones de la ADA $p = < 0,001$.

Con respecto al control glucémico, la disminución de la hemoglobina glicosilada en cada grupo fue estadísticamente significativa, sin embargo no fue estadísticamente significativa $p = 0,08$.

Tabla 4. Resumen de la evidencia sobre los efectos de dietas baja en grasas incluyendo veganas

| Referencia/ Tipo de estudio | Intervención | Desenlaces | Número de estudios | Número participantes en grupo intervención/ grupo control | Tamaño del efecto (IC 95 %) |
|--------------------------------|----------------------|-----------------|--------------------|--|--------------------------------|
| Guía NICE (2008) | Dieta baja en grasas | HbA1c | 1 | Dieta vegana bajas en grasas/dieta control 49/50 | DM -0,20 % (-0,71, 0,30) |
| | | Pérdida de peso | 1 | Dieta vegana bajas en grasas/dieta control 49/50 | DM -1,4 kg (-3,8, 1,0) |

Abreviaturas: MA: metaanálisis, HbA1c: hemoglobina glicosilada

La revisión sistemática de Nield, (5) incluyó 5 artículos y 378 pacientes, evaluó el efecto de las dietas bajas en grasas comparadas con dietas con grasa moderada sobre hemoglobina glicosilada. Este estudio reporta que la pérdida de peso fue estadísticamente significativa en el grupo de dieta bajas en grasa pero no clínicamente significativo. Sin embargo al evaluar la calidad metodológica de los artículos, dado a la heterogeneidad no se puede mostrar un estimativo del resultado.

5.3.1.3.5 Dietas bajas en grasa

La revisión de Iqbal, (67) realizado en 125 pacientes diabéticos tipos 2 evaluó los efectos de las dietas bajas en grasas comparados con dietas bajas en carbohidratos en la hemoglobina glicosilada. El tiempo de seguimiento fue de 24 meses. En cuanto a las intervenciones dietéticas todos los participantes fueron enrolados en reuniones individuales y en sesiones de grupo con un nutricionista cada 4 semanas. Este estudio al comparar estas dietas y el efecto sobre la disminución de peso, no reportó diferencias estadística ni clínicamente significativa entre los dos grupos $p = 0,29$, sin embargo

este estudio reportó que a los 6 meses de seguimiento se presentó una pérdida de 2,0 kg en el grupo de dieta baja en grasa en comparación con 2,8 en el grupo de dieta baja en carbohidratos.

Tabla 5. Resumen de la evidencia sobre los efectos de dietas baja en grasas

| Referencia/ Tipo de estudio | Intervención | Desenlaces | Número de estudios | Número participantes en grupo intervención/grupo control | Tamaño del efecto (IC 95 %) |
|--------------------------------|------------------------|------------|--------------------|--|------------------------------|
| Iqbal, 2010 | Dieta bajas en grasas. | HbA1c | 1 | Dieta bajas en grasas/Dieta control. | DM -0,2 % (-0,3, -0,1) |

Abreviaturas: MA: metaanálisis, HbA1c: hemoglobina glicosilada

En los estudios incluidos que evaluaban los efectos de las dietas bajas en grasas no se presentaron datos acerca del impacto de estas dietas sobre los eventos micro y macrovasculares, mortalidad ni en la calidad de vida.

5.3.1.4.6 Dieta con bajo índice Glucémico.

El estudio publicado por Thomas (10) un metaanálisis que incluyó la información de 7 estudios con 457 pacientes, evaluó los efectos de las dietas con índice glucémico bajo comparado con dieta con índice glucémico alto en la hemoglobina glicosilada. En cuanto a la intervención dietaría fue supervisada y documentada con detalles de alimentos explícitos, el seguimiento de las dietas fue de 4 a 52 semanas. Se reportó alto riesgo de sesgo asociado a que múltiples estudios incluidos no reportaron el método de aleatorización y que no hubo adecuado cegamiento. El estudio demuestra que el porcentaje de reducción de la hemoglobina glicosilada fue estadísticamente significativa en el grupo de dieta con bajo índice glucémico, DM -0,4 % IC 95 %: -0,7, -0,2 P = 0,001 comparado con el grupo de dieta con alto índice glucémico.

Tabla 6. Resumen de la evidencia sobre los efectos de dietas con índice glucémico bajo

| Referencia/ Tipo de estudio | Intervención | Desenlaces | Número de estudios | Número participantes en grupo intervención/grupo control | Tamaño del efecto (IC 95 %) |
|--|------------------------------|--------------------|---------------------------|---|---|
| Thomas D, 2010 | Dieta bajo índice glucémico. | HbA1c | 7 | Dieta bajo índice glucémico/Dieta Alto índice glucémico. 612/457 | DM -0,4 % (-0,7, -0,2) |
| Ajala, 2013 | Dieta bajo índice glucémico. | Reducción de peso. | 3 | Dieta bajo índice glucémico/Dieta control. | DM + 1,39 kg; (-1,58, 4,36 kg); p = 0,36). |

La revisión realizada por Ajala, 2013 (47) evaluó dietas con bajo índice glucémico comparado con dietas con alto índice glucémico o dietas altas en fibra, incluyó 3 estudios (68-70) con 353 pacientes.

Este estudio reportó que se presentó una disminución de la hemoglobina glicosilada de -0,14 % en el grupo de dieta con bajo índice glucémico comparado con el grupo de dieta control. Con respecto a la pérdida de peso en el grupo de dieta con bajo índice glucémico no mostró diferencias estadísticamente significativas comparado con las dietas control (+ 1,39 kg; 95 % CI: -1,58, 4,36 kg; p = 0,36). En la tabla 6 se resume la evidencia disponible para dietas con índice glucémico bajo.

En los estudios incluidos no se presentaron datos acerca del impacto de estas dietas sobre los eventos micro y macrovasculares, mortalidad ni en la calidad de vida.

5.3.1.3.7 Dieta mediterránea

La revisión presentada por Ajala, 2013 (47) evaluó el efecto de la dieta mediterránea comparado con dietas de cuidado usual, en el peso y en control glucémico. Incluyó 3 (35-37) estudios con 588 pacientes. Con respecto al control glucémico, la reducción en los niveles de hemoglobina glicosilada

fue estadística, y clínicamente significativa en el grupo con dieta mediterránea (-0,47 % IC 95 %: -0,64 %, -0,30 %; $p < 0,00001$). Con respecto a la disminución del peso, el grupo de dieta mediterránea también mostro una diferencia significativa comparado con el grupo control.

El resumen de la evidencia se detalla en la tabla 7.

Tabla 7. Resumen de la evidencia de los efectos de las dietas mediterráneas

| Referencia/ Tipo de estudio | Intervención | Desenlaces | Número de estudios | Número participantes en grupo intervención/grupo control | Tamaño del efecto (IC 95 %) |
|--------------------------------|--|-----------------------------|--------------------|--|--|
| Ajala, 2013 | Dieta mediterránea. | Reducción de peso. | 3 | Dieta mediterránea /Dieta cuidado usual. | DM -1,84 kg (-2,54, -1,15); $p = 0,00001$) |
| | | HbA1c | 3 | Dieta mediterránea /Dieta cuidado usual. | DM -0,47 % (-0,64, -0,30) |
| Estruch, PREDIMED 2013 | Dieta mediterránea enriquecida con aceite de oliva extra virgen (EVOO) y/o nueces. | Infarto agudo de miocardio. | 1 | Dietas mediterráneas (EVOO - nueces) /Dieta control 4997/2450 Eventos 68/38 | HR 0,77 (IC 95 % 0,52-1,15) |
| | | Ataque cerebrovascular | 1 | Dietas mediterráneas (EVOO - nueces)/Dieta control | HR 0,61 |

| Referencia/ Tipo de estudio | Intervención | Desenlaces | Número de estudios | Número participantes en grupo intervención/grupo control | Tamaño del efecto (IC 95 %) |
|--------------------------------|--------------|---|--------------------|--|---|
| | | | | 4997/2450 Eventos 81/58 | (IC 95 % 0,44-0,86) |
| | | Mortalidad | 1 | Dietas mediterráneas (EVOO - nueces) /Dieta control 4997/2450 Eventos 57/30 | HR 0,83 (IC 95 % 0,54-1,29) |
| | | Enfermedad Cardiovascular (IAM, ACV, Muerte) | 1 | Dieta mediterráneas (EVOO)/Dieta control | HR 0,70 (IC 95 % 0,53-0,91); p = 0,009 |
| | | Enfermedad Cardiovascular (IAM, ACV, Muerte) | 1 | Dieta mediterránea-Nueces/dieta control. | HR 0,70 (IC 95 % 0,53-0,94); p = 0,02 |

Abreviaturas: EVOO: aceite de oliva extra virgen, siglas del inglés. IAM: infarto agudo de miocardio ACV: accidente cerebrovascular.

El estudio PREDIMEC (Prevención con dieta Mediterránea) (71) realizado por Estruch y cols. 2013 un estudio de cohortes observacional multicéntrico aleatorizado, evaluó los efectos de las dietas mediterránea suplementada con aceite de oliva extra virgen o suplementada con nueces comparada con una dieta control baja en grasas sobre el riesgo cardiovascular. En cuanto a la intervención dietética los participantes de los grupos con dieta mediterránea se le proporcionó asesoría nutricional individual o en grupos por un nutricionista al inicio del estudio y posterior a esta cada 3 meses; a los participantes del grupo control con dieta bajas en grasas se les proporcionó asesoría individual y en

grupo al inicio del estudio y se les ofrecía un folleto con la explicación de la dieta baja en grasas y un menú detallado, con la misma frecuencia que en el grupo intervención. El periodo de seguimiento fue de 5,8 años. En la tabla 7 se resume la evidencia encontrada según el estudio PREDIMED.

Cabe aclarar que este estudio de cohortes considero la inclusión de pacientes al estudio que cumplieran o no el criterio diagnóstico de diabetes tipo 2 por lo que la evidencia proporcionada es indirecta a la hora de responder la pregunta de la guía. Sin embargo el grupo desarrollador considero incluirlo dado que no existe información adicional que aporte información sobre el impacto de la dieta mediterránea en los desenlaces críticos: mortalidad y eventos cardiovasculares.

Los resultados sugieren un impacto positivo en la incidencia de eventos cerebrovasculares (HR 0,61 IC 95 %, 0,44-0,86), así como en un evento final compuesto sumando IAM, ACV y muerte (0,71 IC 95 % 0,56-0,90).

5.3.1.4 Calidad del conjunto de la evidencia (anexo 4)

En la tabla 8 se presenta el resumen de la evaluación de la calidad de la evidencia incluida para cada una de las intervenciones y los desenlaces, sobre la cual se elabora la recomendación, así mismo se presentan los perfiles de la evidencia en el anexo 4.

Tabla 8. Calidad de la evidencia para la recomendación sobre dieta (anexo 4)

| Intervención | Desenlace | Calidad del conjunto de la evidencia |
|------------------------------------|--------------------------------|---|
| Dieta con reemplazo a base de soya | Hemoglobina glicosilada | ⊕⊕⊖⊖ Baja |
| Dieta bajas en calorías | Hemoglobina glicosilada y peso | ⊕⊕⊖⊖ Baja |
| Dietas muy bajas en calorías | Hemoglobina glicosilada y peso | ⊕⊕⊖⊖ Baja |
| Dieta bajas en carbohidratos | Hemoglobina glicosilada y peso | ⊕⊕⊖⊖ Baja |
| Dietas veganas bajas en grasas | Hemoglobina glicosilada y peso | ⊕⊕⊖⊖ Baja |

| Intervención | Desenlace | Calidad del conjunto de la evidencia |
|-----------------------------|--------------------------------|---|
| Dieta bajo índice glucémico | Hemoglobina glicosilada y peso | ⊕⊕⊖⊖ Baja |
| Dieta mediterránea | Hemoglobina glicosilada y peso | ⊕⊕⊖⊖ Baja |
| Dieta mediterránea | Ataque cerebrovascular | ⊕⊕⊕⊖ Moderada |
| Dieta mediterránea | Infarto agudo de miocardio | ⊕⊕⊕⊖ Moderada |
| Dieta mediterránea | Mortalidad | ⊕⊕⊕⊖ Moderada |

5.3.2 Pregunta Clínica 3 B

¿En personas adultas con diabetes *mellitus* tipo 2 recién diagnosticada, se puede iniciar manejo solamente con cambios intensivos de estilo de vida?

| Población | Intervención | Comparación | Desenlaces |
|---|---|---|---|
| Personas adultas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 recién diagnosticada que residen en Colombia | Cambios intensivos de estilo de vida: Dieta, ejercicio o ambos | Cambios usuales en el estilo de vida y/o antidiabéticos | 1. Mortalidad 2. Complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) 3. Complicaciones macrovasculares (ACV, IAM, EAP) 4. HbA1c 5. Calidad de vida 6. Glicemia postprandial 7. Hipoglicemia 8. Ganancia de peso |

5.3.2.1. Fundamentación

ACTIVIDAD FÍSICA:

Se considera actividad física todo movimiento corporal originado en contracciones musculares que genere gasto calórico. Existen varios tipos de ejercicio, dentro de los cuales está el ejercicio aeróbico, ejercicio de resistencia y ejercicio de flexibilidad, entre otros (72).

Con la actividad física, se pueden lograr una variedad de metas dentro de los cuales está el acondicionamiento físico, control glicémico, disminución de la resistencia de la insulina, mejoría de perfil lipídico, reducción de presión arterial y mantenimiento del peso corporal (2,72)

EJERCICIO AERÓBICO:

Consiste en movimientos rítmicos y continuos de músculos largos, con una duración de al menos 10 minutos cada uno. Ejemplo: Caminar, bicicleta, trotar, entre otros. Se recomienda realizar entre 90 a 150 minutos de actividad física aeróbica de intensidad moderada a alta por semana. Esto mejora el control glicémico independientemente de la reducción del peso corporal (72,73).

EJERCICIO DE RESISTENCIA:

Son actividades que se caracterizan por ejercicios cortos, repetitivos con peso, bandas de resistencia, o ejercicios que incrementen el estiramiento o fortalezcan la masa muscular. Así como el ejercicio aeróbico, este tipo de ejercicio mejora el control glicémico (disminución de HbA1c y disminución de resistencia a la insulina). Se recomienda realizar entre 90 a 150 minutos, tres veces por semana (72,74).

Los efectos benéficos de otro tipo de ejercicios, no tienen suficiente evidencia en el manejo de pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 como si lo está claramente demostrado con el ejercicio aeróbico y resistencia (72). Para los pacientes que ya estén realizando ejercicio de intensidad moderada, debe considerarse incrementar la intensidad del ejercicio, para obtener beneficios adicionales. Adicionalmente en pacientes que se encuentren en tratamiento farmacológico, se debe minimizar los riesgos, asegurando un trabajo personalizado y supervisado, y si es requerido, realizar ajuste de las dosis de los medicamentos o el consumo de carbohidratos durante el ejercicio (2).

Esta claramente demostrado en estudios clínicos aleatorizados que las intervenciones en el estilo de vida, son altamente efectivas en la prevención de la diabetes *mellitus* tipo 2 en pacientes con prediabetes. Así mismo, el beneficio se ha visto por varios años de forma sostenida, produciendo pérdida de peso significativa y un mejor control glicémico en individuos con diabetes. A pesar que está ampliamente recomendado como parte de prevención y el tratamiento, un cuestionamiento importante es si la intervención en los estilos de vida y el manejo no farmacológico es suficiente como única medida terapéutica en los pacientes con diagnóstico reciente de diabetes *mellitus* tipo 2.

5.3.2.2 Protocolo de revisión de la literatura

| Alcance y objetivo de la recomendación | |
|---|---|
| Objetivo de la recomendación | Definir el impacto de estrategias de cambio intensivo, y de ejercicio como manejo inicial de pacientes con diabetes <i>mellitus</i> 2 recién diagnosticada. |
| Aspecto clínico | Ejercicio. |
| Usuarios | Médicos generales, especialistas y profesionales de la salud vinculados en el ámbito asistencial en la atención de pacientes con diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> 2 en los diferentes niveles de atención. |
| Escenario | Niveles de baja, mediana y alta complejidad de atención en salud en Colombia. |
| Población blanco | Adultos en Colombia, mayores de 18 años con diagnóstico reciente de diabetes <i>mellitus</i> 2. |
| Alternativas identificadas | <p>Ejercicio:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ejercicio aeróbico Ejercicio de resistencia Combinación ejercicio aeróbico y de resistencia No actividad física <p>Dieta y ejercicio</p> <ul style="list-style-type: none"> Combinación de dieta más ejercicio en programa estructurado Manejo usual |

| | |
|--|---|
| Desenlaces críticos e importantes | <p>Críticos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mortalidad 2. Complicaciones microvasculares (Retinopatía, Nefropatía, Neuropatía) 3. Complicaciones macrovasculares (ACV, IAM, EAP) 4. HbA1c <p>Importantes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Calidad de vida 2. Hipoglucemia 3. Ganancia de peso |
|--|---|

5.3.2.3. Resumen de hallazgos

5.3.2.3.1 Ejercicio aeróbico

La RSL publicada por Koivula (77) reporta que la información disponible con respecto al impacto de la actividad física en el riesgo de mortalidad en pacientes con diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 proviene fundamentalmente de estudios observacionales tipo cohorte.

El estudio publicado por Sluik (94) metaanaliza la información de 12 cohortes prospectivas con 20862 pacientes, en los que se evaluó el nivel de actividad física y su relación con el riesgo de mortalidad, 5 de estos estudios incluyeron caminata como la actividad física a realizar. El estudio demuestra que el riesgo de mortalidad se reduce de forma tanto clínica como estadísticamente significativa al comparar las personas con alto nivel de actividad física de tipo aeróbico (caminata), con aquellas con bajos índices de actividad (HR 0,62 IC95 % 0,47-0,82). Un hallazgo similar se evidencia en el riesgo de mortalidad de origen cardiovascular (HR 0,58 IC95 % 0,42-0,79).

Cabe recordar sin embargo que ninguna de estas cohortes considero la caminata dentro de un programa estructurado, ni como manejo inicial de la diabetes tipo 2 por lo que la evidencia proporcionada es indirecta a la hora de responder la pregunta de la guía.

La RSL realizada por Umpierre y cols. (80) evalúa el efecto del ejercicio aeróbico, el ejercicio de resistencia o la combinación de los dos, comparado con consejería para realizar actividad física en los

niveles de HbA1c. En lo referente a ejercicio aeróbico presenta información de 18 estudios que incluyeron un total de 848 pacientes.

El ejercicio aeróbico que incluían los estudios de esta revisión sistemática consistía en entrenamiento físico estructurado, con 2 a 5 sesiones a la semana, con duración de 30 a 90 minutos cada una. En 3 de estos estudios se hizo adicionalmente intervención nutricional. El tiempo mínimo de seguimiento fue de 12 semanas.

Se encontró una reducción de 0,73 % (IC 95 % -1,06 % a -0,40 %) en los niveles de HbA1c.

Las RSL publicada previamente por Chudyk (78) reportó un efecto muy similar (-0,6 % IC 95 % -0,98 a -0,27 %).

Una segunda RSL publicada por Umpierre (83) sobre 20 estudios clínicos y 935 pacientes, se muestra como a mayor frecuencia de sesiones de ejercicio aeróbico a la semana se presentan mayores reducciones en los niveles de HbA1c, sugiriendo una disminución de 0,39 % adicional por cada sesión de ejercicio. La intensidad del ejercicio aeróbico no tuvo impacto en los niveles de HbA1c.

En la búsqueda realizada para la actualización de esta evidencia se encontró el estudio de Balducci (85) realizado en 303 pacientes diabéticos tipo 2. Este estudio reporta, similar a lo presentado previamente por Umpierre, que la intensidad del ejercicio tiene un impacto clínica y estadísticamente no significativo en los niveles de HbA1c. Al comparar ejercicio aeróbico supervisado de alta intensidad (definido como 70 % del consumo de oxígeno máximo predicho) con ejercicio de baja intensidad (55 % del consumo de oxígeno máximo predicho) la diferencia fue de 0,17 % (IC 95 % -0,44 % a 0,10 %).

Ninguna de las revisiones sistemáticas, ni de los ECA identificados brinda información respecto al impacto de programas de ejercicio aeróbico estructurado en otros desenlaces (Eventos macrovasculares, microvasculares, o hipoglucemia).

Tabla 9. Resumen de la evidencia sobre efectos del ejercicio aeróbico, en mortalidad, mortalidad cardiovascular, y en los niveles de HbA1c

| Referencia/ Tipo de estudio | Desenlace | Número de estudios | Número participantes en grupo intervención/grupo control | Tamaño del efecto* (IC 95 %) (mg/dl) |
|--|----------------------------|---------------------------|---|--|
| Sluik (2012) RSL | Mortalidad total | 12 | 20862 pacientes en 12 cohortes | HR 0,62 (IC95 % 0,47-0,82) |
| Sluik (2012) RSL | Mortalidad cardiovascular | 12 | 20862 pacientes en 12 cohortes | HR 0,58 (IC95 % 0,42-0,79) |
| Umpierre (2011) RSL | Cambio en niveles de HbA1c | 18 | Ejercicio aeróbico (480) vs. control (368) | DM -0,73 % (IC 95 % -1,06 % a -0,40 %) |
| Balducci (2012) ECA | Cambio en niveles de HbA1c | 1 | Ejercicio aeróbico de alta intensidad (161) vs. ejercicio aeróbico de baja intensidad (142) | DM -0,17 (IC 95 % -0,44 % a 0,10 %) |

Abreviaturas: RSL: Revisión sistemática de la literatura; ECA: Experimento clínico aleatorizado; DM: Diferencia de medias; HR: Hazard ratio; HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

5.3.2.3.2 Ejercicio de resistencia

La RSL realizada por Umpierre y cols. (80) evalúa también el efecto del ejercicio de resistencia, comparado con consejería para realizar actividad física en los niveles de HbA1c. En lo referente a ejercicio de resistencia presenta información de 4 estudios que incluyeron un total de 330 pacientes.

El ejercicio de resistencia que incluían los estudios de esta revisión sistemática consistía en entrenamiento físico estructurado, 3 sesiones a la semana, con al menos 7 ejercicios de resistencia y 21 series de repetición en cada sesión. El tiempo mínimo de seguimiento fue de 16 semanas.

Se encontró una reducción de 0,57 % (IC 95 % -1,14 % a -0,01 %) en los niveles de HbA1c.

Las revisiones sistemática publicada previamente por Irvine (81) reportar hallazgos similares con reducción de HbA1c de 0,3 % (IC 95 % -0,47 % a -0,03 %). El estudio de Gordon (82) reporta adicionalmente que los cambios se presentan generalmente después de 10 semanas, y que el efecto tiende a desaparecer después de 6 a 12 meses, relacionando este hallazgo a la pérdida de adherencia al programa.

Ninguna de las revisiones sistemáticas, ni de los ECA identificados brinda información respecto al impacto de programas de ejercicio de resistencia estructurado en otros desenlaces (Mortalidad, eventos macrovasculares, eventos microvasculares, o hipoglucemia).

Tabla 10. Resumen de la evidencia sobre efectos del ejercicio de resistencia en los niveles de HbA1c.

| Referencia/ Tipo de estudio | Desenlace | Número de estudios | Número participantes en grupo intervención/grupo control | Tamaño del efecto* (IC 95 %) (mg/dl) |
|--|----------------------------|---------------------------|---|--|
| Umpierre (2011) RSL | Cambio en niveles de HbA1c | 4 | Ejercicio de resistencia (181) vs. control (149) | DM -0,57 % (IC 95 % - 1,14 % a -0,01 %) |

Abreviaturas: RSL: Revisión sistemática de la literatura; ECA: Experimento clínico aleatorizado; DM: Diferencia de medias; HR: Hazard ratio; HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

5.3.2.3.3 Impacto del ejercicio aeróbico o ejercicio de resistencia en la calidad de vida

La RSL publicada por Heijden (76) resume la información de 1719 pacientes, incluidos en 20 experimentos clínicos que evalúan el impacto de diferentes formas de ejercicio estructurado y supervisado, en la calidad de vida de los pacientes adultos con diabetes tipo 2. Los pacientes tuvieron edades entre 43 y 70 años.

Seis estudios evaluaron el impacto del ejercicio aeróbico (principalmente caminata), en la calidad de vida, 3 de ellos utilizaron para la medición el instrumento SF36 (Short form Health Survey), uno la versión abreviada WHOQol-BREF (Health Organization Quality of Life questionnaire), uno el

instrumento SWED-QUAL (Swedish Health-Related Quality of Life questionnaire) y uno la escala de calidad de vida.

En general ninguno de estos estudios demostró impactos significativos en la calidad de vida en los componentes mental o físico de la escala. La heterogeneidad en las intervenciones y en la forma de medir el desenlace no permitió realizar combinación de los datos.

Cuatro estudios evaluaron el impacto del ejercicio de resistencia en la calidad de vida. 3 de ellos utilizaron para la medición el instrumento SF36 (Short form Health Survey), uno el instrumento SF 12 (12-item Short-Form Health Survey). Los resultados de los estudios fueron conflictivos. Al comparar el componente mental de la escala algunos de los trabajos mostraron beneficios del ejercicio de resistencia sobre el cuidado usual, y otros mostraron lo contrario. En el componente físico de la escala no se encontraron diferencias significativas.

La actualización de esta RSL permitió identificar un estudio adicional. El trabajo de Myers (87) evaluó la calidad de vida de 173 pacientes diabéticos con el instrumento SF36 después de entrenamiento físico estructurado y supervisado (aeróbico o de resistencia) durante 9 meses. Nuevamente no se encontraron diferencias en el componente mental de la escala. La subescala del componente físico mostró beneficios leves del ejercicio aeróbico.

En resumen ninguno de estos estudios demostró impactos significativos en la calidad de vida en los componentes mental o físico de la escala, ni para ejercicio aeróbico, ni para ejercicio de resistencia.

5.3.2.3.4 Impacto del ejercicio aeróbico o ejercicio de resistencia, asociado a cambios dietarios intensivos

El estudio de Angermayr (79), presenta una revisión sistemática actualizada a Enero de 2010 respecto al impacto de intervenciones multifactoriales en los niveles de HbA1c, mortalidad y eventos cardiovasculares.

Se define como intervención multifactorial aquellas que simultáneamente incorporen cambios dietarios, actividad física y métodos para el manejo del estrés y/o relajación. La actividad física debía ser estructurada y supervisada, la intensidad del tratamiento fue de 10 a 30 horas de contacto con el paciente, referida por los autores como de baja intensidad.

Se incluyeron 7 estudios con 1821 pacientes diabéticos, seguidos por al menos 6 meses.

La calidad de los estudios fue buena con bajo riesgo de sesgo según lo reportado por los autores.

El estudio demuestra una reducción leve desde el punto de vista clínico y estadísticamente significativo en los niveles de HbA1c, a los 6 meses de inicio de la intervención (-0,40 % IC 95 % -0,76 a -0,04).

Solo un estudio reporto como desenlaces mortalidad e IAM, con una mínima cantidad de eventos por lo que los estimativos de resumen son muy imprecisos. (RR 0,32 IC 95 % 0,01 a 7,73).

La actualización de esta revisión nos permitió detectar el estudio AHEAD (84), de alta calidad metodológica, y con un número más alto de pacientes y eventos lo que permite una mejor estimación del efecto. Se incluyeron 5145 pacientes diabéticos, obesos o con sobrepeso, que participaron en una intervención multifactorial que incluía pérdida de peso a través de disminución en la ingesta calórica asociada a un aumento de la actividad física.

La dieta incluía consumo de 1200 a 1800 kcal por día (con < 30 % de calorías provenientes de la grasa y > 15 % de las proteínas) y el uso de productos para el remplazo de comidas. La actividad física debía ser de moderada intensidad con duración mínima de 175 minutos a la semana,

El grupo de comparación recibió manejo usual y educación en diabetes. El seguimiento promedio de los pacientes fue de 9,6 años.

La pérdida de peso fue mayor en el grupo de intervención que en el grupo de control (8,6 % vs. 0,7 % a 1 año; 6,0 % vs. 3,5 % al final de seguimiento)

El estudio demostró que no hay un impacto significativo en la frecuencia de muerte de cualquier causa (HR 0,85 IC 95 % 0,69; 1,04), muerte cardiovascular (HR 0,88 IC 95 % 0,61; 1,29), infarto agudo de miocardio (HR 0,84 IC 95 % 0,68-1,04) o ataque cerebrovascular (HR 1,05 IC 95 % 0,77-1,42), en los pacientes que fueron tratados con intervención intensiva del estilo de vida. Adicionalmente demuestra que el efecto inicial en la disminución de la HbA1c (-0,6 % a 1 año) se hace mucho menor después de 5 a 10 años de intervención (-0,1 % a 10 años).

La tabla 11 muestra el impacto de los cambios intensivos de estilo de vida, combinando intervenciones dietarias y actividad física, en mortalidad, eventos macrovasculares y HbA1c.

Tabla 11. Resumen de la evidencia sobre efectos de las intervenciones que combinan cambios dietarios y aumento de actividad física en mortalidad, mortalidad cardiovascular, eventos macrovasculares y en los niveles de HbA1c

| Referencia/ Tipo de estudio | Desenlace | Número de estudios | Número participantes en grupo intervención/grupo control | Tamaño del efecto* (IC 95 %) (mg/dl) |
|--|-------------------------------|---------------------------|---|--|
| AHEAD (2013) ECA | Mortalidad total | 1 | 2570/2575 Eventos mortalidad 202/174 | HR 0,85 (IC 95 % 0,69; 1,04) |
| AHEAD (2013) ECA | Mortalidad cardiovascular | 1 | 2570/2575 Eventos mortalidad cardiovascular 57/52 | HR 0,88 (IC 95 % 0,61; 1,29) |
| AHEAD (2013) ECA | Infarto agudo de miocardio | 1 | 2570/2575 Eventos IAM 191/163 | HR 0,84 (IC 95 % 0,68-1,04) |
| AHEAD (2013) ECA | Ataque cerebrovascular | 1 | 2570/2575 Eventos ACV 80/85 | HR 1,05 (IC 95 % 0,77-1,42) |
| Angermayr (2011) RSL | Cambio en de niveles de HbA1c | 7 | 473/418 | DM -0,40 % (IC 95 % -0,76 - 0,04) |

Abreviaturas: RSL: Revisión sistemática de la literatura; ECA: Experimento clínico aleatorizado; DM: Diferencia de medias; HR: Hazard ratio; HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

El estudio de Snel (92) con un riesgo moderado de sesgo, evalúa la calidad de vida asociada a la combinación de una dieta muy baja en calorías (menos a 450 calorías al día) por 16 semanas, con ejercicio físico (definido como 5 sesiones semanales de ejercicio aeróbico) en 27 diabéticos obesos. La conclusión del estudio es que la disminución de la calidad de vida asociada a la dieta se corrige parcialmente con la realización de actividad física simultánea.

5.3.2.4 Calidad del conjunto de la evidencia (anexo 4)

En la tabla 12 se presenta el resumen de la evaluación de la calidad de la evidencia incluida para cada una de las intervenciones y los desenlaces, sobre la cual se elabora la recomendación, así mismo se presentan los perfiles de la evidencia en el anexo 4.

Tabla 12. Calidad de la evidencia para la recomendación sobre ejercicio (anexo 4)

| Intervención | Desenlace | Calidad del conjunto de la evidencia |
|-------------------------------------|----------------------------|---|
| Ejercicio aeróbico o de resistencia | Mortalidad general | ⊕⊕⊕⊕ Muy baja |
| Ejercicio aeróbico o de resistencia | Mortalidad cardiovascular | ⊕⊕⊕⊕ Muy baja |
| Ejercicio aeróbico | Hemoglobina glicosilada | ⊕⊕⊕⊕ Baja |
| Ejercicio de resistencia | Hemoglobina glicosilada | ⊕⊕⊕⊕ Moderada |
| Intervenciones multifactoriales | Mortalidad general | ⊕⊕⊕⊕ Moderada |
| Intervenciones multifactoriales | Mortalidad cardiovascular | ⊕⊕⊕⊕ Baja |
| Intervenciones multifactoriales | Infarto agudo de miocardio | ⊕⊕⊕⊕ Moderada |
| Intervenciones multifactoriales | Ataque cerebrovascular | ⊕⊕⊕⊕ Baja |
| Intervenciones multifactoriales | Hemoglobina glicosilada | ⊕⊕⊕⊕ Moderada |

5.3.3 Formulación de las recomendaciones

5.3.3.1 De la evidencia a las recomendaciones

5.3.3.1.1 Discusión de la evidencia

De acuerdo con la evidencia presentada, solo la dieta mediterránea mostró impacto sobre los desenlaces de ataque cerebrovascular, infarto agudo de miocardio y sobre mortalidad, sin embargo estos datos fueron tomados de una evidencia indirecta dado que el estudio incluía pacientes con y sin diabetes. Ninguna de las otras dietas evaluadas (de reemplazo a base de soya, bajas en grasas, muy bajas en grasa, bajas en carbohidratos, dieta con índice glucémico bajo) evidenció cambios clínicamente significativos sobre el control glucémico y la reducción del peso posterior al año de seguimiento, tampoco se evidenció impacto sobre los desenlaces micro y macrovasculares, calidad de vida e hipoglucemia.

Las dietas bajas en calorías, bajas en carbohidratos y con índice glucémico bajo muestran reducciones de HbA1c con significancia estadística sin embargo tienen una pobre significancia clínica.

La disminución del peso de todas las dietas resulta con pobre significancia clínica, a excepción de la observada en las dietas bajas en calorías.

La evidencia encontrada, si bien tiene limitaciones metodológicas, demuestra que el riesgo de mortalidad se reduce de forma tanto clínica como estadísticamente significativa al comparar las personas con alto nivel de actividad física de tipo aeróbico (caminata), con aquellas con bajos índices de actividad (HR 0,62 IC95 % 0,47-0,82), incluso en aquellos en que esta actividad física no se realiza de forma estructurada (1). Un hallazgo similar se evidencia en el riesgo de mortalidad de origen cardiovascular (HR 0,58 IC95 % 0,42-0,79).

Ya evaluando programas de ejercicio estructurados, la evidencia (2) demuestra que tanto el ejercicio aeróbico como el ejercicio de resistencia, comparado con consejería para realizar actividad física, tienen impacto en los niveles de HbA1c con reducciones de 0,73 % (IC 95 % -1,06 % a -0,40 %) y 0,57 % (IC 95 % -1,14 % a -0,01 %) respectivamente. Los datos disponibles, sugieren que la combinación de ambos tipos de ejercicio produce impacto similar. Adicionalmente este impacto es mayor en la medida que aumenta el número de sesiones semanales, demostrándose una disminución de 0,39 % adicional por cada sesión de ejercicio (3).

La información con respecto al impacto de programas de ejercicio estructurado en la calidad de vida es limitada (4), sin embargo en general no se evidencia un efecto significativo en la calidad de vida en los componentes mental o físico de la escalas SF 36 y SF 12 ni para ejercicio aeróbico, ni para ejercicio de resistencia.

No existe información respecto al impacto de programas de ejercicio de resistencia o aeróbico estructurado en otros desenlaces (Eventos macrovasculares, microvasculares, o hipoglucemia).

5.3.3.1.1.1 Consideración de beneficios y riesgos

Se consideró al interior del grupo desarrollador de la guía que los beneficios de las intervenciones de cambio de estilo de vida, tanto en lo referente a manejo dietario como a actividad física, claramente superan los potenciales riesgos de las mismas, por lo que las recomendaciones deben ser a favor de su uso.

5.3.3.1.1.2 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los pacientes presentes en la discusión estuvieron de acuerdo con las recomendaciones emitidas. Insistieron en la importancia de traducir estas recomendaciones a términos sencillos, fácilmente entendibles para poblaciones de diferentes niveles educativos, y en generar adaptaciones a las costumbres colombianas. Estas solicitudes se aceptan y se presentan los resultados en la Guía para pacientes.


5.3.3.1.1.3 Implicaciones sobre los recursos

Dado que la dieta mediterránea es la que más impacto ha reportado sobre los desenlaces duros comparado a otro tipo de dietas, existe la preocupación de la aplicabilidad a toda nuestra población, dado el mayor costo de algunos de los componentes de la dieta mediterránea, los cuales pueden ser de alcance limitado para algunos de los pacientes, también es cierto que esta dieta puede reducir el consumo de otros elementos de alto costo como las carnes rojas.

Se hace énfasis en que para poder lograr los beneficios, la dieta debe ser lo más cercana posible a como fue utilizada en los estudios clínicos. Se podría realizar una adaptación de la misma, siempre y


cuando no se pierda la esencia de sus componentes principales, asumiendo que el efecto de estos, es un efecto de clase. Específicamente, sobre el aceite de oliva, componente principal, si se asume que es un efecto de clase, se podría usar otros ácidos grasos monoinsaturado. Para esto es indispensable tener en cuenta la composición de los aceites y el porcentaje de ácidos grasos que estos tengan y así poder generar una recomendación específica.

5.3.3.2 Recomendaciones

4. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada, no se recomienda como tratamiento inicial el manejo únicamente con cambios en el estilo de vida. 


Recomendación fuerte en contra de la intervención.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

5. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada, se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico con metformina de forma simultánea con los cambios en el estilo de vida, aunque el valor inicial de HbA1c esté cercano a la meta. 


Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

6. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada, se sugiere que los cambios en el estilo de vida incluyan los componentes de la dieta mediterránea. 

Recomendación débil a favor.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

7. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada, se sugiere que los cambios en el estilo de vida incluyan ejercicio aeróbico de moderada intensidad. 

Recomendación débil a favor.

Calidad de la evidencia Baja ⊕⊕⊖⊖

8. En los pacientes con DMT2 recién diagnóstica, se sugiere que los cambios en el estilo de vida incluyan ejercicio de resistencia, en los casos en los que se haga manifiesta dicha preferencia. 🔑

Recomendación débil a favor.

Calidad de la evidencia muy Baja ⊕⊖⊖⊖

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA:

Cuando se inicie el cambio de estilo de vida se debe tener en cuenta los siguientes elementos:

- Se recomienda adaptar la dieta mediterránea a las características del medio, pero conservando el predominio del consumo de vegetales, hortalizas, legumbres, cereales integrales, frutas enteras, frutos secos y aceite de oliva o nueces. Incluye consumo moderado de pescado, aves, productos lácteos bajos en grasa y vino con las comidas si forma parte del hábito del paciente. El consumo de carnes rojas, huevos y granos refinados debe ser esporádico.
- El consumo habitual de alcohol no se debe estimular.
- El ejercicio aeróbico incluye actividades como montar en bicicleta, caminar, nadar, bailar y movimientos rítmicos repetidos (≥ 10) de un mismo grupo muscular. La frecuencia debe ser igual o mayor a 150 minutos por semana y la intensidad no debe exceder una frecuencia cardíaca equivalente a $(220 - \text{edad}) \times 0,7$.
- El ejercicio de resistencia incluye rutina con pesas que debe ser gradual en la cantidad de peso y la frecuencia.
- Se sugiere, en pacientes con DMT2 recién diagnosticada que tengan limitaciones físicas que le impidan la movilidad, individualizar la prescripción de ejercicio y que sea valorado por un fisiatra o un médico del deporte.
- Si el paciente está clínicamente inestable es preferible aplazar el comienzo del ejercicio hasta que esté compensado clínicamente.
- La metformina debe dosificarse en forma gradual partiendo de 500 mg al día hasta llegar a 1000 mg dos veces al día para evitar intolerancia gastrointestinal (náuseas, dolor abdominal, diarrea).
- Se debe reducir la dosis de metformina a un máximo de 1000 mg al día cuando la tasa de filtración glomerular esté por debajo de 50 ml/min y se debe suspender cuando esté por debajo de 30 ml/min. Está contraindicada también cuando hay un riesgo alto de acidosis láctica, como en estados de hipoxemia severa, falla hepática y alcoholismo.

- Cuando la metformina está contraindicada o no se tolera, se puede reemplazar como tratamiento inicial por cualquiera de los otros antidiabéticos orales que esté aprobado para monoterapia.

REFERENCIAS

1. Giacco R, Vetrani C, Griffo E, Rivellese A a. Role of Diet and Diet Interventions in Diabetic Patients: Physiological and Metabolic Changes and Reduction in Morbidity and Mortality. *Current Nutrition Reports*. 2013 Oct; 2 (4): 174-80.
2. Franz MJ, Powers M a, Leontos C, Holzmeister L a, Kulkarni K, Monk a, et al. The Evidence for Medical Nutrition Therapy for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults. *Journal of the American Dietetic Association*. Elsevier Inc.; 2010 Dec; 110 (12): 1852-89.
3. Andrews R, Cooper a R, Montgomery a a, Norcross a J, Peters TJ, Sharp DJ, et al. Diet or diet plus physical activity versus usual care in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: The Early ACTID randomised controlled trial2225. *The Lancet*. Elsevier Ltd; 2011 Jul; 378 (9786): 129-39.
4. Nield L, Moore H, Hooper L, Cruickshank K, Vyas A, Whittaker V, et al. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes *mellitus* in adults (Review). 2009; (1).
5. Nield L, Moore HJ, Hooper L, Cruickshank JK, Vyas A, Whittaker V, et al. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes *mellitus* in adults. *Cochrane database of systematic reviews* (Online). 2007; CD004097.
6. Trento M, Basile M, Borgo E, Grassi G, Scuntero P, Trinetta A, et al. A randomised controlled clinical trial of nurse-, dietitian - and pedagogist-led Group Care for the management of Type 2 diabetes. *Journal of endocrinological investigation*. 2008; 31: 1038-42.
7. De Diabetes AL. Guías ALAD 2013 para el Diagnóstico y Manejo de la Diabetes *Mellitus* tipo 2 con Medicina basada en Evidencia. *Revista de la ALAD*. 2013;
8. Dworatzek PD, Arcudi K, Gougeon R, Husein N, Sievenpiper JL, Williams SL. Nutrition therapy. *Canadian journal of diabetes*. Canadian Diabetes Association; 2013 Apr; 37 Suppl 1: S45-55.
9. Thomas DE, Elliott EJ. The use of low-glycaemic index diets in diabetes control. *The British journal of nutrition*. 2010; 104: 797-802.
10. Thomas D, Elliott EJ. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes *mellitus*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009.

11. Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, Von Bergmann K, Grundy SM, Brinkley LJ. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes *mellitus*. The New England journal of medicine. 2000 p. 1392-8.
12. Anderson JW, Randles KM, Kendall CWC, Jenkins DJA. Carbohydrate and fiber recommendations for individuals with diabetes: a quantitative assessment and meta-analysis of the evidence. Journal of the American College of Nutrition. 2004; 23: 5-17.
13. Cozma AI, Sievenpiper JL, De Souza RJ, Chiavaroli L, Ha V, Wang DD, et al. Effect of Fructose on Glycemic Control in Diabetes: A systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. Diabetes Care. 2012. p. 1611-20.
14. Jenkins DJA, Srichaikul K, Kendall CWC, Sievenpiper JL, Abdulnour S, Mirrahimi A, et al. The relation of low glycaemic index fruit consumption to glycaemic control and risk factors for coronary heart disease in type 2 diabetes. Diabetologia. 2011; 54: 271-9.
15. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2013. Diabetes Care. 2013 Jan; 36 (Supplement 1): S11-S66.
16. Handelsman Y, Mechanick JL, Dagogo-jack S, Davidson JA. AACE Guidelines. American Association of clinical endocrinologist medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes *mellitus* comprehensive care plan. Diabetes Care. 2011; 1-53.
17. Michigan Quality Improvement Consortium Guideline. Management of Diabetes *Mellitus*. Management of Diabetes *Mellitus*. 2013; 36 (January): 2013.
18. Funnell MM, Brown TL, Childs BP, Haas LB, Hoseney GM, Jensen B, et al. National standards for diabetes self-management education. Diabetes care. 2012 Jan; 35 Suppl 1: S101-8.
19. Sherifali D, Fitzpatrick-lewis D, Peirson L, Ciliska D, Pottie K, Dunfield L, et al. Screening for Type 2 Diabetes in Adults. CMAJ. 2012;
20. Riethof M, Pl F, Lindvall B, Michels R, Connor OP, Redmon B, et al. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes *Mellitus* in Adults How to cite this document : Copies of this ICSI Health Care Guideline may be distributed by any organization to the organization ' s Health Care Guideline : Diagnosis and Management of Type 2. ICSI. 2012; (April).
21. Sacks DB, Brunson DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes *Mellitus*. Clin. Chem. 2002 Mar; 48 (3): 436-72.
22. Colagiuri S, Davies D, Girgis S CR. National Evidence Based Guideline for Case Detection and Diagnosis of Type 2 Diabetes. Diabetes Australia and the NHMRC C 2009., editor. AUSTRALIA; 2009.

23. Instituto de Salud Carlos III M de C e I, Spain and Institute for Diabetes in Old People (IDOP) U. European Diabetes Working Party for Older People 2011 Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes *Mellitus* (EDWPOP). 2011; 37 (3).
24. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008.
25. Recommandation D E Bonne Pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. 2013;
26. A.J. Scheen CM. RECOMMANDATIONS 2012 EN DIABÉTOLOGIE Prise en charge de l ' hyperglycémie dans le diabète de type 2 : une approche centrée sur le patient. 2012; (1): 623-31.
27. Ministry of Health of Malasya. Clinical Practice Guidelines on Management of type 2 Diabetes *Mellitus*. 4th Edition. 2009;
28. Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes *mellitus*: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*. 2012 Feb; 156 (3): 218-31.
29. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Optimal Therapy Report. Optimal Therapy Recommendations for the Prescribing and Use of Second-Line Therapy for Patients with Diabetes Inadequately Controlled on Metformin. 2010; (August).
30. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A Clinical Impact Assessment. 2010; (May).
31. Menéndez, Sara Artola, Rubio, Lourdes Barutell, Badorrey, Belén Benito, Barrera, Francisco Carramiñana, Fernández, Lourdes Carrillo, Samper, José Manuel Comas, Espino JD, Loiola, Patxi Ezkurra, Nadal, Josep Franch, Madueño, Manuel Ferreiro, Soidan, Javier García, González, Rosario Iglesias, deSuárez, César Lozano, González, Esmeralda Martín, Manzano, José Luis Martín, Candela, Juan Martínez, Moreno, Ana Moreno, García, Ser V. Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la RedGDPS.
32. Gil-Velázquez, L. Sil-Acosta, M Aguilar-Sánchez L. Practice guideline. Diagnosis and treatment of type 2 diabetes *mellitus*. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013; 51 (1): 104-19. 2013; 51 (1).
33. México: Secretaría de Salud 2008. Guía de Practica Clínica. Diagnóstico, metas de control ambulatorio y referencia oportuna de la Diabetes *mellitus* tipo 2 en el primer nivel de atención.
34. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, De Boer M-J, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the

- European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European heart journal*. 2007 Jan; 28 (1): 88-136.
35. Canadian diabetes Association 2013. Clinical Practice Guideline For the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of diabetes*. 2013;
 36. Kasama K, Mui W, Lee WJ, Lakdawala M, Naitoh T, Seki Y, et al. IFSO-APC consensus statements 2011. *Obesity surgery*. 2012 May; 22 (5): 677-84.
 37. Ministerio de salud. Guía clínica diabetes *mellitus* 2 tipo. Santiago de Chile: Minsal. Guía Clínica Diabetes *Mellitus* 2. 2010.
 38. Working group of the Clinical Practice Guideline for type 2 Diabetes. Clinical Practice Guideline on type 2 Diabetes.
 39. U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine* Services Task Force Recommendation Statement. 2008; 148 (11).
 40. Czupryniak L. Guidelines for the management of type 2 diabetes: is ADA and EASD consensus more clinically relevant than the IDF recommendations? *Diabetes research and clinical practice*. Elsevier Ireland Ltd; 2009 Dec; 86 Suppl 1: S22-5.
 41. Blonde L. Current antihyperglycemic treatment guidelines and algorithms for patients with type 2 diabetes *mellitus*. *The American journal of medicine*. Elsevier Inc.; 2010 Mar; 123 (3 Suppl): S12-8.
 42. Moses A. Indian insulin guidelines: a year later and the road ahead. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2011 Apr; 59 Suppl (April): 23-4.
 43. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. AACE/ACE Consensus Statement Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes *Mellitus*: An Algorithm for Glycemic Control AACE/ACE Glycemic Control Algorithm Cons. 2009; 15 (6).
 44. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*. 2009 Jan; 32 (1): 193-203.
 45. SIGN 50: A guideline developer's handbook.
 46. Committee for Practice Guidelines (CPG) of the European Society of Cardiology (ESC). European Society of cardiology. Recommendations for Guidelines Production.
 47. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes 1 - 3. 2013;

48. Castañeda-Gonzalez LGB. Effects of low carbohydrate diets on weight and glycemic control among type 2 diabetes individuals : a systemic review of RCT greater than 12 weeks. 2011; 26 (6): 1270-6.
49. Yang B, Chen Y, Xu T, Yu Y, Huang T, Hu X, et al. Systematic review and meta-analysis of soy products consumption in patients with type 2 diabetes *mellitus*. Asia Pacific journal of clinical nutrition. 2011 Jan; 20 (4): 593-602.
50. Thomas DE, Elliott EJ. The use of low-glycaemic index diets in diabetes control. The British journal of nutrition. 2010 Sep; 104 (6): 797-802.
51. Nield L, Moore H, Hooper L, Cruickshank K, Vyas A, Whittaker V, et al. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes *mellitus* in adults (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009; (3): 1-82.
52. Dyson P a. A review of low and reduced carbohydrate diets and weight loss in type 2 diabetes. Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association. 2008 Dec; 21 (6): 530-8.
53. Thomas D, Ej E. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes *mellitus* (Review). 2009; (3).
54. Anderson JW, Blake JE, Turner J, Smith BM. Effects of soy protein on renal function and proteinuria in patients. American journal clinical nutrition. 1998; 68 (3).
55. Hermansen K, Søndergaard M, Høie L, Carstensen M, Brock B. Beneficial effects of a soy-based dietary supplement on lipid levels and cardiovascular risk markers in type 2 diabetic subjects. Diabetes care. 2001 Feb; 24 (2): 228-33.
56. Jayagopal V, Albertazzi P, Kilpatrick ES, Howarth EM, Jennings PE, Hepburn D a, et al. Beneficial effects of soy phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes. Diabetes care. 2002 Oct; 25 (10): 1709-14.
57. Azadbakht L, Shakerhosseini R, Atabak S, Jamshidian M, Mehrabi Y, Esmail-Zadeh a. Beneficiary effect of dietary soy protein on lowering plasma levels of lipid and improving kidney function in type II diabetes with nephropathy. European journal of clinical nutrition. 2003 Oct; 57 (10): 1292-4.
58. Teixeira SR, Tappenden KA, Carson L, Jones R, Prabhudesai M, Marshall WP, et al. Human Nutrition and Metabolism Isolated Soy Protein Consumption Reduces Urinary Albumin Excretion and Improves the Serum Lipid Profile in Men with Type 2 Diabetes *Mellitus*. 2004; (May): 1874-80.
59. Azadbakht L, Atabak S EA. Soy Protein Intake, Cardiorenal Indices, and C-Reactive Protein in Type 2 Diabetes. 2008;

60. Gobert CP, Pipe E a, Capes SE, Darlington G a, Lampe JW, Duncan AM. Soya protein does not affect glycaemic control in adults with type 2 diabetes. *The British journal of nutrition*. 2010 Feb; 103 (3): 412-21.
61. Pipe EA, Gobert CP, Capes SE, Darlington GA, Lampe JW, Duncan AM. Soy Protein Reduces Serum LDL Cholesterol and the LDL Cholesterol : HDL Cholesterol and Apolipoprotein B : Apolipoprotein A-I Ratios in Adults with Type 2 Diabetes 1 - 3. 2009; (18).
62. Wing RR, Blair E, Marcus M, Epstein LH, Harvey J. Year-long weight loss treatment for obese patients with type II diabetes: does including an intermittent very-low-calorie diet improve outcome? *The American journal of medicine*. 1994 Oct; 97 (4): 354-62.
63. Saslow LR, Kim S, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Phinney SD, Goldman V, et al. A randomized pilot trial of a moderate carbohydrate diet compared to a very low carbohydrate diet in overweight or obese individuals with type 2 diabetes *mellitus* or prediabetes. *PloS one*. 2014 Jan; 9 (4): e91027.
64. Davis NJ, Tomuta N, Isasi CR, Leung V, Wylie-Rosett J. Diabetes-specific quality of life after a low-carbohydrate and low-fat dietary intervention. *The Diabetes educator*. 2012; 38 (2): 250-5.
65. Boyer JG, Earp JAL, Care SM, May N, Earp JOAL, Carolina N, et al. for Assessing the The Development of an Instrument Quality of Life of People with Diabetes of. 2014; 35 (5): 440-53.
66. Barnard ND, Cohen J JD. A Low-Fat Vegan Diet Improves Glycemic Control and Cardiovascular Risk Factors in a Randomized Clinical Trial in Individuals With Type 2 Diabetes. 2006; 29 (8).
67. Iqbal N, Vetter ML, Moore RH, Chittams JL, Dalton-Bakes C V, Dowd M, et al. Effects of a low-intensity intervention that prescribed a low-carbohydrate vs. a low-fat diet in obese, diabetic participants. *Obesity (Silver Spring, Md.)*. Nature Publishing Group; 2010 Sep; 18 (9): 1733-8.
68. Jenkins DJA, Kendall CWC, Mckeown-eyssen G, Josse RG, Silverberg J, Booth GL, et al. Effect of a Low - Glycemic Index or a High - Cereal Fiber Diet on Type 2 Diabetes. 2014; 300 (23).
69. Wolever TMS, Gibbs AL, Mehling C, Chiasson J-L, Connelly PW, Josse RG, et al. The Canadian Trial of Carbohydrates in Diabetes (CCD), a 1-y controlled trial of low-glycemic-index dietary carbohydrate in type 2 diabetes: no effect on glycated hemoglobin but reduction in C-reactive protein. *The American journal of clinical nutrition*. 2008 Jan; 87 (1): 114-25.
70. Yunsheng Ma. Barbara C Olendzki. A Randomized Clinical Trial Comparing Low-Glycemic Index versus ADA Dietary Education among Individuals with Type 2 Diabetes. 2009; 24 (1): 45-56.

71. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *The New England journal of medicine*. 2013 Apr; 368 (14): 1279-90.
72. Sigal RJ, Armstrong MJ, Colby P, Kenny GP, Plotnikoff RC, Reichert SM, et al. Physical activity and diabetes. *Canadian journal of diabetes*. Canadian Diabetes Association; 2013 Apr; 37 Suppl 1: S40-4.
73. Nielsen PJ, Hafdahl AR, Conn VS, LeMaster JW, Brown SA. Meta-analysis of the effect of exercise interventions on fitness outcomes among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2006. p. 111-20.
74. Gordon BA, Benson AC, Bird SR, Fraser SF. Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2009. p. 157-75.
75. Sukala WR, Page R, Cheema BS. Exercise training in high-risk ethnic populations with type 2 diabetes: a systematic review of clinical trials. *Diabetes research and clinical practice*. Elsevier Ireland Ltd; 2012 Aug; 97 (2): 206-16.
76. Van der Heijden MMP, Van Dooren FEP, Pop VJM, Pouwer F. Effects of exercise training on quality of life, symptoms of depression, symptoms of anxiety and emotional well-being in type 2 diabetes *mellitus*: a systematic review. *Diabetologia*. 2013 Jun; 56 (6): 1210-25.
77. Koivula RW, Tornberg AB, Franks PW. Exercise and diabetes-related cardiovascular disease: systematic review of published evidence from observational studies and clinical trials. *Current diabetes reports*. 2013 Jun; 13 (3): 372-80.
78. Chudyk A, Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes care*. 2011 May; 34 (5): 1228-37.
79. Angermayr L, Melchart D, Linde K. Multifactorial lifestyle interventions in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes *mellitus* - a systematic review of randomized controlled trials. *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine*. 2010 Aug; 40 (1): 49-64.
80. Umpierre D, Kramer CK, Leita CB, Gross JL, Ribeiro JP, Schaan BD. Physical Activity Advice Only or Structured With HbA 1c Levels in Type 2 Diabetes. *jama*. 2014; 305: 1790-9.
81. Irvine C, Taylor NF. Progressive resistance exercise improves glycaemic control in people with type 2 diabetes *mellitus*: a systematic review. *The Australian journal of physiotherapy*. 2009 Jan; 55 (4): 237-46.
82. Gordon B a, Benson a C, Bird SR, Fraser SF. Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes research and clinical practice*. 2009 Feb; 83 (2): 157-75.

83. Umpierre D, Ribeiro P a B, Schaan BD, Ribeiro JP. Volume of supervised exercise training impacts glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-regression analysis. *Diabetologia*. 2013 Feb; 56 (2): 242-51.
84. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray G a, Clark JM, Coday M, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2013 Jul; 369 (2): 145-54.
85. Balducci S, Zanuso S, Cardelli P, Salvi L, Bazuro A, Pugliese L, et al. Effect of high - versus low-intensity supervised aerobic and resistance training on modifiable cardiovascular risk factors in type 2 diabetes; the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *PloS one*. 2012 Jan; 7 (11): e49297.
86. Bacchi E, Negri C. Metabolic Effects of Aerobic Training. *Diabetes Care*. 2012; 35: 676-82.
87. Myers V, McVay M. Exercise Training and Quality of Life in Individuals With Type 2 Diabetes : A randomized controlle. *Diabetes Care*. 2013; 36: 1884-90.
88. Jakicic JM, Egan CM. Four-Year Change in Cardiorespiratory Fitness and In fl uence on Glycemic Control in Adults With Type 2 Diabetes in a. *Diabetes Care*. 2013; 36: 1297-303.
89. Espeland M a, Rejeski WJ, West DS, Bray G a, Clark JM, Peters AL, et al. Intensive weight loss intervention in older individuals: results from the Action for Health in Diabetes Type 2 diabetes *mellitus* trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2013 Jun; 61 (6): 912-22.
90. Blomster JI, Chow CK, Zoungas S, Woodward M, Patel a, Poulter NR, et al. The influence of physical activity on vascular complications and mortality in patients with type 2 diabetes *mellitus*. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013 Nov; 15 (11): 1008-12.
91. Nicolucci a, Balducci S, Cardelli P, Cavallo S, Fallucca S, Bazuro a, et al. Relationship of exercise volume to improvements of quality of life with supervised exercise training in patients with type 2 diabetes in a randomised controlled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Diabetologia*. 2012 Mar; 55 (3): 579-88.
92. Snel M, Sleddering M a, Vd Peijl ID, Romijn J a, Pijl H, Meinders a E, et al. Quality of life in type 2 diabetes *mellitus* after a very low calorie diet and exercise. *European journal of internal medicine*. *European Federation of Internal Medicine*.; 2012 Mar; 23 (2): 143-9.
93. Sukala WR, Page R, Rowlands DS, Krebs J, Lys I, Leikis M, et al. South Pacific Islanders resist type 2 diabetes: comparison of aerobic and resistance training. *European journal of applied physiology*. 2012 Jan; 112 (1): 317-25.
94. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Johnsen NF, et al. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes *Mellitus*: A Prospective Study and Meta-analysis. *Archives of internal medicine*. 2012 Sep; 172 (17): 1285-95.

5.4 MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

5.4.1 Pregunta clínica 4

¿En personas adultas con diabetes *mellitus* tipo 2 recién diagnosticada, cuándo se debe iniciar un manejo con más de un medicamento para obtener un control glucémico adecuado?

Pregunta clínica en formato PICO

| Población | Intervención | Comparación | Desenlaces |
|---|---|-----------------------------|---|
| Personas adultas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 recién diagnosticada que residen en Colombia. (Se definirán subgrupos de acuerdo a los estudios incluidos) | Metformina asociada al alguno de los siguientes: -Sulfonilureas -Tiazolidinedionas -Inhibidores DPP4 -Agonistas receptor GLP1 -Inhibidores SGLT2 | Metformina como monoterapia | 1. Mortalidad 2. Complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) 3. Complicaciones macrovasculares (ACV, IAM, EAP) 4. HbA1c 5. Calidad de vida 6. Hipoglicemia 7. Ganancia de peso 8. Abandono (adherencia) |

5.4.2 Fundamentación

De acuerdo con las guías internacionales publicadas, el tratamiento inicial de los pacientes con diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 debe ser monoterapia con metformina, siempre y cuando no existan contraindicaciones para su uso (1), y en caso de no lograr las metas particulares para cada paciente debe adicionarse un segundo medicamento antihipoglucémico, el cual se escogerá dependiendo del contexto clínico, la preferencia del paciente, el costo adicional del nuevo medicamento, efectos adversos potenciales, efectos en el peso corporal y el riesgo adicional de hipoglucemia.

En los pacientes con HbA1c mayor de 8,5 % una opción interesante es iniciar con dos medicamentos para el control de la glucemia (1,2), esto considerando que el uso de un medicamento

antihiperглиcémico como monoterapia, disminuye los niveles de HbA1c entre 0,5 % y 1,5 %, reducción que resulta insuficiente para el gran porcentaje de pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 que debuta con niveles de HbA1c mayores de 8,5 %.

Una de las hipótesis que soporta el uso de terapia combinada desde el inicio, afirma que puede ayudar a preservar la función de la célula Beta y por consiguiente mantener el control glicémico a largo plazo, favoreciendo así la durabilidad de la misma terapia, a diferencia del planteamiento del uso inicial de monoterapia con metformina donde puede perderse tiempo valioso en cuanto a “sobrevida” de la célula Beta (3,4).

Una ventaja propuesta del inicio temprano de terapia combinada, en comparación con monoterapia es que se logra llevar a metas de control de HbA1c a una mayor proporción de pacientes, además de lograr mejores niveles de glucemia plasmática en ayunas, sin resultar en mayores efectos adversos asociados a los medicamentos. Esto último se explicaría porque en la terapia combinada no se requiere llegar a las dosis máximas de los medicamentos para lograr un adecuado control metabólico a diferencia de la monoterapia en donde con mayor frecuencia se deben llevar los pacientes a dosis máximas, para mejorar sus efectos y desenlaces (5-7). Es importante aclarar que al iniciar dos medicamentos antihiperгlicémiantes, deben usarse dos tipos de medicamentos que no compartan mecanismo de acción.

Otro argumento a favor del inicio temprano de terapia combinada, es que muchos profesionales de la salud independientemente de su especialidad, no evalúan de forma sistemática si se está llegando a las metas de manejo, y por tanto no aumentan la dosis del medicamento antihiperгlicémico, dejando que la historia natural de la enfermedad prosiga. Esto ha sido denominado “inercia clínica” situación que ha sido documentada en varios estudios (8).

La tabla 1 resume los principales argumentos a favor del inicio de dos medicamentos al inicio del tratamiento de los pacientes con diabetes *Mellitus* tipo 2

Tabla 1. Racionalidad para el inicio del tratamiento con terapia combinada en diabetes mellitus tipo 2

| |
|--|
| Efecto más marcado en la disminución de HbA1c |
| Menor inercia clínica |
| Potencial beneficio en la funcionalidad de la célula Beta |
| Inicio de terapia con mecanismos de acción complementarios |
| Menos efectos adversos al no requerir dosis máximas de medicamentos combinados |

Fuente: Modificado de (4).

Teniendo en cuenta todos estos potenciales beneficios vale la pena evaluar de forma completa la información disponible, buscando no solo los efectos sobre el control glucémico y efectos adversos, sino adicionalmente evaluar el impacto a largo plazo en desenlaces cardio y cerebro vasculares, complicaciones microvasculares, calidad de vida y mortalidad.

La revisión actual tiene como objetivo definir si existe algún tipo de pacientes que se beneficien de iniciar con dos medicamentos desde el inicio del tratamiento, y cuál sería la combinación ideal de medicamentos para estos casos.

5.4.3 Protocolo de revisión de la literatura

| Alcance y objetivo de la recomendación | |
|---|--|
| Objetivo de la recomendación | Definir en qué casos está indicado el manejo farmacológico con más de un medicamento antidiabético, como manejo inicial, en pacientes con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 para obtener un control glucémico adecuado. |
| Aspecto clínico | Manejo farmacológico. |
| Usuarios | Médicos generales, especialistas y profesionales de la salud vinculados en el ámbito asistencial en la atención de pacientes con diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> 2 en los diferentes niveles de atención. |
| Escenario | Niveles de baja, mediana y alta complejidad de atención en salud en Colombia. |
| Población blanco | Adultos en Colombia, mayores de 18 años con diagnóstico reciente de diabetes <i>mellitus</i> 2. |
| Alternativas identificadas | <p>Intervención:</p> <p>Metformina asociada a alguno de los siguientes:</p> <p>Sulfonilureas</p> <p>Tiazolidinedionas</p> <p>Inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (DPP4)</p> <p>Inhibidores SGLT2</p> <p>Comparación:</p> <p>Metformina como monoterapia</p> |
| Desenlaces críticos importantes | <p>Críticos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mortalidad 2. Complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) 3. Complicaciones macrovasculares (ACV, IAM, EAP) 4. Ganancia de peso 5. Abandono (adherencia) <p>Importantes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Calidad de vida 2. Hipoglucemia 3. HbA1c 4. Efectos adversos de los medicamentos |

5.4.4 Resumen de hallazgos

5.4.4.1 Evidencia global del uso de terapia combinada

La RSL publicada por Phung (3), fue evaluada como de calidad metodológica aceptable, y presenta de forma global la evidencia disponible hasta julio de 2012 sobre el impacto del uso de la terapia combinada de metformina con un segundo hipoglucemiante oral (sulfonilurea, tiazolidinedionas, gliptinas o inhibidores de la transportera sodio glucosa SGLT2), como manejo inicial de pacientes con diagnóstico reciente de diabetes tipo 2 comparado con metformina como monoterapia. La RSL (3) sintetiza la información incluida en 15 experimentos clínicos aleatorizados, con un total de 6693 pacientes, seguidos en promedio por 6 meses. La edad de los pacientes estuvo entre 48,4 y 62,7 años y su hemoglobina glicosilada (HbA1c) entre 7,2 y 9,9 %. Se incluyeron pacientes que no hubieran recibido previamente manejo farmacológico, o aquellos que no hubieran recibido medicamentos en las 12 semanas previas al reclutamiento para el estudio.

De acuerdo con esta revisión la terapia combinada redujo los niveles de HbA1c en 0,43 % (Diferencia de medias -0,43 % IC 95 % -0,30 a -0,56 %), y aumento de forma significativa la probabilidad de alcanzar las metas de manejo (definida como menos de 7 %) en un 40 % (Riesgo relativo 1,4 IC 95 % 1,33 a 1,48 %).

Respecto al riesgo de hipoglucemia un incremento significativo en los pacientes que recibieron terapia combinada, al compararlos con los pacientes que recibieron metformina como monoterapia, (RR 1,56 IC 95 % 1,08 a 2,26). Sin embargo llamo la atención la alta heterogeneidad de este estimativo con un I^2 de 52,7 %. Un análisis de sensibilidad excluyendo los secretagogos de insulina, demostró que sin estos medicamentos no hay una diferencia significativa en el riesgo de hipoglucemia (RR 1,20 IC95 % 0,91 a 1,56 %).

Aclaran los autores de la revisión sistemática, que los estudios individuales no reportaron en suficiente detalle los cambios de peso corporal por lo que no fue posible realizar un metaanálisis de los resultados.

Adicionalmente hacen énfasis en que no hay datos con respecto al impacto de la terapia combinada en pacientes con diabetes *mellitus* recién diagnosticada, sobre los desenlaces que se consideraron críticos en esta pregunta, es decir mortalidad y frecuencia de complicaciones macro y

microvasculares, fundamentalmente porque el seguimiento de los pacientes fue muy corto para detectarlos (seguimiento máximo por 1 año).

En la tabla 2 se presenta un resumen de la evidencia disponible sobre el impacto de la terapia combinada en pacientes recién diagnosticados con diabetes tipo 2. En las siguientes secciones se presenta la información disponible para cada una de las combinaciones de medicamentos.

Tabla 2. Resumen de la evidencia disponible sobre el impacto de la terapia combinada como manejo inicial en pacientes recién diagnosticados con diabetes tipo 2

| Referencia/ Tipo de estudio | Intervención | Desenlaces | Número de estudios | Tamaño del efecto (IC 95 %) |
|--|---|--|---------------------------|--|
| Phung, 2014 (3). MA | Terapia combinada* vs. Monoterapia con metformina | HbA1c | 13 | DM -0,43 % (-0,56, -0,30) |
| | | Pacientes que alcanzan la meta de manejo (HbA1c menor a 7 %) | 14 | RR 1,40 % (1,33, 1,48) |
| | | Hipoglucemia | 17 | RR 1,56 (1,08, 2,26) |
| | | Hipoglucemia excluyendo sulfonilureas | 13 | RR 1,20 (0,91, 1,56) |

Abreviaturas: MA: Metaanálisis, RSL: revisión sistemática de la literatura, RR: Riesgo relativo, DM: Diferencia de medias, HbA1c: hemoglobina glicosilada, *Terapia combinada de metformina con un segundo hipoglucemiante oral: sulfonilurea, tiazolidinedionas, gliptinas o inhibidores de la transporterasa sodio glucosa (SGLT2).

5.4.4.2 Terapia combinada sulfonilureas con metformina

La revisión sistemática de Phung 2012 (3) fue la única evidencia directa que evaluó la terapia combinada de sulfonilureas (SU) más metformina como manejo inicial en pacientes con diabetes tipo 2 recién diagnosticada. Esta RSL se usa como fuente principal de información considerando que evaluó la terapia combinada desde el inicio del tratamiento y además fue evaluada como de calidad metodológica aceptable.

La revisión de Phung, 2013 (3) tuvo en cuenta solo ensayos clínicos aleatorizados e incluyó 4 comparaciones (5,65,66) de terapia combinada incluyendo sulfonilureas + metformina comparada con metformina como monoterapia, los cuales mostraron una disminución de la hemoglobina glicosilada entre 0,1 y 0,7 %. No fue posible metaanalizar esta información, dado que no se presentaron los intervalos de confianza en todos los estudios.

De igual forma presenta la información con respecto a cambios en el peso, donde llama la atención aumento de peso asociado al uso de sulfonilureas entre 1,1 y 1,9 kg, lo cual contrasta con disminución de peso de entre 0,6 y 1,6 kg en los pacientes que recibieron monoterapia con metformina.

Por último la RSL de Phung demuestra de forma sistemática mayor incidencia de episodios de hipoglucemia entre los pacientes que recibieron terapia combinada incluyendo sulfonilureas, sin embargo estas tasas son diferentes entre los diferentes medicamentos, por lo que es preferible evaluarlas de forma individual.

El metaanálisis realizado por Zhang, 2013 (59) incluyó 20 estudios con 3.633 pacientes que evaluaban el impacto de la terapia combinada con sulfonilureas (glimepiride, glicazide, glibenclamida, glipizide) más metformina comparado con metformina sola, sobre los desenlaces de hipoglucemia, control glucémico, y eventos adversos de los medicamentos, en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 mayores de 18 años. Este metaanálisis incluyó tanto estudios que combinaban estos medicamentos desde el inicio, como estudios en que se asoció sulfonilureas como segundo antidiabético cuando no se alcanzaron las metas de manejo. El tiempo del seguimiento al tratamiento fue mayor a 4 semanas. Los datos presentados por Zhang reportan una disminución estadísticamente significativa de la hemoglobina glicosilada DM -0,79 (IC95 %: -0,96, -0,63) $p < 0,001$. Adicionalmente Zhang presenta la incidencia de hipoglucemia en el grupo intervención con terapia combinada de sulfonilureas más metformina, demostrando hallazgos similares a los presentados por Phung, es decir un aumento significativo del riesgo de hipoglucemia comparado con el grupo control con metformina sola RR 4,09 (IC 95 %: 2,13, 7,89). Esta información se presenta en la tabla 3.

Tabla 3. Resumen de la evidencia directa disponible sobre el impacto de la terapia combinada como manejo inicial en pacientes recién diagnosticados con diabetes tipo 2

| Referencia/ Tipo de estudio | Intervención | Desenlaces | Número de estudios | Tamaño del efecto (IC 95 %) |
|--|--|-------------------|---------------------------|---|
| Zhang, 2013. M-A. | Sulfonilureas + metformina comparado con metformina como monoterapia | HbA1c | 15 | DM -0,79 (IC95 %: -0,96, -0,63) P < 0,001 |
| | | Hipoglucemia | 17 | RR 4,09 (IC 95 %: 2,13, 7,89). |

Abreviaturas: MA: Metaanálisis, RSL: revisión sistemática de la literatura, RR: Riesgo relativo, DM: Diferencia de medias, HbA1c: hemoglobina glicosilada.

Se presenta a continuación los datos disponibles para cada molécula individualmente.

5.4.4.2.1 Terapia combinada inicial con glimepiride más metformina

El metaanálisis realizado por Zhang, 2013 (59) incluyó 20 estudios que evaluaban el impacto de la terapia combinada de glimepiride con metformina, de los cuales 7 estudios con 727 pacientes diabéticos tipo 2 en los cuales se evaluó el uso de glimepiride (0,5 - 6 mg/día) mas metformina (250 - 1.500 mg/día) comparado con metformina como monoterapia (20-1,000 mg/día).

En cuanto al control glucémico estos estudios mostraron una disminución de la hemoglobina glicosilada para el grupo de terapia combinada con glimepiride mas metformina DM -0,84 (IC 95 % - 1,23, -0,45).

De acuerdo a los datos presentados por Zhang, 7 estudios reportaron un aumento del riesgo de hipoglucemia para la terapia con glimepiride más metformina comparado con metformina sola (RR = 2,08, IC 95 %: 0,74, 5,86).

5.4.4.2.2 Terapia combinada inicial con glibenclamida (Glyburide) más metformina

Dos estudios (5,65) reportados por la revisión de Phung, evaluaron la combinación de glibenclamida más metformina comparado con metformina como monoterapia desde el inicio del tratamiento.

Garber 2002 (5) un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, incluyó más de 800 pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 que fallaron en lograr el control glucémico con dieta y ejercicio y que no hubieran recibido tratamiento antidiabético previo. Las edades de los participantes del estudio estuvieron en un rango de 20 a 78 años. Niveles de hemoglobina glicosilada al inicio del estudio entre 7 y 11 %. Con un periodo de seguimiento superior a 12 semanas.

Los brazos del tratamiento combinado fueron: glibenclamida 1,25 mg + metformina 250 mg/día o glibenclamida 2,5 mg/día + metformina 250 mg/día comparado con placebo, o con metformina 500 mg/día.

Se encontró en este estudio que los pacientes en el grupo de glibenclamida 1,25 mg + metformina 250 mg/día presentaron una disminución de la hemoglobina glicosilada clínica y estadísticamente significativa de -1,48 % mayor, en comparación con una disminución de -1,03 % con metformina como monoterapia ($p < 0,001$). Para el grupo de pacientes con glibenclamida 2,5 mg/día + metformina 250 mg/día mostró una disminución de -1,53 % de la hemoglobina glicosilada comparado con placebo o metformina $p < 0,004$.

Adicionalmente se encontró una tasa de hipoglucemia mayor en los pacientes que recibieron la terapia combinada (8 episodios/158 pacientes), comparado con no episodios en los pacientes que recibieron metformina como monoterapia. El porcentaje de pacientes con hipoglucemia (< 50 mg/dl) sintomática fueron placebo: 0,6 %, metformina sola 0 %, glibenclamida 1,25 mg más metformina: 5,1 %, glibenclamida 2,5 mg más metformina: 16 %.

El otro estudio incluido en la revisión de Phung, Garber 2003 (65), corresponde a un ensayo clínico aleatorizado, en el cual se evaluó la combinación de glibenclamida mas metformina en tabletas combinadas comparado con metformina como monoterapia desde el inicio del tratamiento o placebo. Incluyó más 800 pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2. Este estudio mostró que al grupo de pacientes con glibenclamida 5 mg + metformina 1000 mg/día comparado con metformina 2000 mg/día, presentó una disminución de la hemoglobina glicosilada de -2,27 % de la línea basal (HbA1c basal 8,78 %) comparado con metformina, comparado con metformina como monoterapia que disminuyó (-1,53 %) de la hemoglobina glicosilada ($p < 0,0001$).

En cuanto al desenlace de peso, este estudio reportó para los pacientes tratados con glibenclamida más metformina tabletas combinadas un aumento del peso de 1,6 kg comparada con los pacientes que recibieron monoterapia. Sin embargo este mismo estudio reporta que al adicionar metformina al tratamiento de glibenclamida + metformina, se presentó un cambio en el peso de - 1,1 kg ($p < 0,001$). Nuevamente las tasas de hipoglucemia fueron mayores entre los pacientes que recibieron terapia combinada (98 eventos/171 pacientes) comparado con 29 eventos en 164 pacientes que recibieron monoterapia.

El metaanálisis realizado por Zhang, 2013 (59) incluyó 7 estudios con 1.659 pacientes diabéticos tipo 2 en los cuales se evaluó el uso de glibenclamida (1,25 - 5 mg/día) más metformina (250 - 500 mg/día) comparado con metformina como monoterapia (500 mg/día). Con un tiempo de seguimiento al tratamiento mayor a 16 semanas.

Dado los datos presentados por Zhang, los estudios incluidos en el metaanálisis reportan una disminución de la hemoglobina glicosilada para la terapia combinada de glibenclamida más metformina DM -1,32 (IC 95 %: -1,69, -0,95).

Para el desenlace de hipoglucemia, en el grupo de glibenclamida más metformina mostró un aumento estadísticamente significativo de hipoglucemia comparado con metformina sola (RR = 16,05, IC 95 %: 6,22, 41,39).

Ningún estudio reportó impacto del tratamiento combinado de sulfonilureas más metformina sobre los desenlaces de complicaciones microvasculares, calidad de vida y adherencia al tratamiento.

Considerando que no existe evidencia directa, decidimos presentar información del uso de sulfonilureas como monoterapia, entendiendo que se trata de evidencia indirecta.

5.4.4.2.3 Mortalidad asociada a terapia combinada sulfonilureas con metformina

Tomamos como evidencia indirecta el metaanálisis realizado por Forst 2013 (47) evaluado con calidad metodológica aceptable. Cabe aclarar que este metaanálisis incluyó 19 estudios de cohorte y de casos y controles, con más de 550.000 pacientes diabéticos tipo 2. Este tipo de estudios primarios limita la credibilidad de los resultados. El tiempo promedio de seguimiento al tratamiento fue mayor de 12 meses. Rango de edad de los pacientes entre 52 a 76 años. En este metaanálisis se evaluaron diferentes brazos los cuales incluía: tratamiento con sulfonilureas (SU) como monoterapia o en

combinación comparado con cualquier tratamiento sin SU; tratamiento con sulfonilureas como monoterapia comparado con metformina como monoterapia. Para el brazo de tratamiento con sulfonilureas comparado con tratamiento sin SU se encontró que los pacientes con un tratamiento que incluía SU presentaban mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa OR 1,92 (IC 95 % 1,48, 2,49) comparado con aquellos pacientes que no recibieron sulfonilureas. La mortalidad por causas cardiovasculares asociada al tratamiento antidiabético con sulfonilureas en monoterapia o en combinación reportó un aumento estadísticamente significativo del riesgo de mortalidad cardiovascular comparado con los demás antidiabéticos orales OR 2,72 (IC 95 %: 1,95, 3,79) (tabla 4).

Tabla 4. Resumen de la evidencia indirecta disponible sobre el impacto de la terapia con sulfonilureas como manejo inicial en pacientes recién diagnosticados con diabetes tipo 2.
Mortalidad

| Referencia/ Tipo de estudio | Intervención | Desenlaces | Número de estudios | Tamaño del efecto (IC 95 %) |
|--|---|-----------------------------|---------------------------|------------------------------------|
| Forst, 2013. M-A | Sulfonilureas como monoterapia comparado con metformina como monoterapia* | Mortalidad todas las causas | 13 | OR 2,48 (IC 95 % 1,95, 3,96). |
| | | Mortalidad cardiovascular | 5 | OR 2,93 (IC 95 %: 2,16, 3,98). |

Abreviaturas: MA: Metaanálisis, RSL: revisión sistemática de la literatura, RR: Riesgo relativo, DM: Diferencia de medias, HbA1c: hemoglobina glicosilada.*Incluyendo insulina como monoterapia.

5.4.4.2.4 Eventos adversos de la terapia combinada sulfonilureas con metformina

Para evaluar los efectos adversos asociados a la terapia inicial con SU + metformina tomamos como evidencia indirecta el metaanálisis reportado por Zhang, en el cual se encontró que en el grupo con terapia combinada hay un aumento de la incidencia de eventos adversos relacionados con el sistema nervioso (mareos, ansiedad, insomnio, vértigo) RR 1,27 (IC 95 % 1,03, 1,57) $p < 0,05$, comparado con metformina como monoterapia. Se reportó una disminución estadísticamente significativa de todos

los eventos gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos), en el grupo de terapia combinada RR 0,75 (IC 95 %: 0,67, 0,84) $p < 0,05$ comparada con el grupo de metformina como monoterapia (tabla 5). Se reportó una disminución en los episodios de diarrea (RR = 0,70, IC 95 %: 0,58, 0,86, $p < 0,05$) para la terapia combinada, así mismo se reportó una disminución en los episodios de náuseas y vómitos (RR = 0,58, IC 95 % 0,42. 0,80, $p < 0,05$) comparado con metformina como monoterapia.

Tabla 5. Resumen de la evidencia disponible sobre el impacto de la terapia combinada como manejo inicial en pacientes recién diagnosticados con diabetes tipo 2. Eventos adversos

| Referencia/ Tipo de estudio | Intervención | Desenlaces | Número de estudios | Tamaño del efecto (IC 95 %) |
|--------------------------------|--|--|--------------------|---|
| Zhang, 2013. M-A | Sulfonilureas + metformina comparado con metformina como monoterapia | Eventos adversos. Sistema nervioso* | 11 | RR 1,27 (IC 95 % 1,03, 1,57) $P < 0,05$. |
| | | Eventos adversos. Sistema gastrointestinal** | 18 | RR 0,75 (IC 95 %: 0,67, 0,84) $P < 0,05$. |

Abreviaturas: MA: Metaanálisis, RSL: revisión sistemática de la literatura, RR: Riesgo relativo, DM: Diferencia de medias, HbA1c: hemoglobina glicosilada *Eventos adversos relacionados con el sistema nervioso (mareos, ansiedad, insomnio, vértigo) **Eventos adversos relacionados con el sistema gastrointestinal (diarrea, náuseas, vómito, dispepsia etc.),

5.4.4.2.5 Otros desenlaces

No hay datos con respecto al impacto de la terapia combinada desde el inicio en pacientes con diabetes *mellitus* recién diagnosticada, sobre frecuencia de complicaciones macro y microvasculares, calidad de vida, abandono/adherencia, dado que el seguimiento de los pacientes fue muy corto para detectarlos.

5.4.4.3 Terapia combinada inicial con tiazolidinedionas más metformina

La RSL de Phung (3) presenta la información disponible con respecto al impacto de la terapia combinada de tiazolidinedionas con metformina como manejo inicial en pacientes con diabetes tipo 2 recién diagnosticada. Cinco estudios (7,67-70), evaluados individualmente como de moderada calidad, evaluaron el impacto del tratamiento sobre los niveles de HbA1c, y frecuencia de hipoglucemias. Considerando que la rosiglitazona fue retirada del mercado y no está disponible en nuestro medio, y que se ha propuesto que la pioglitazona tiene características significativamente diferentes a la rosiglitazona se presentan de forma independiente los datos de los dos medicamentos.

5.4.4.3.1 Terapia combinada inicial de rosiglitazona con metformina

Cuatro estudios (7,67,68,70), incluyendo en conjunto más de 1700 pacientes, evaluaron el uso de rosiglitazona (dosis de 4 a 8 mg) asociada a metformina (dosis máxima de 2000 mg) comparado con metformina como monoterapia. Todos ellos mostraron reducción mayor de HbA1c con la terapia combinada. Cuando se manejaron dosis altas de los medicamentos la diferencia de HbA1c fue de entre -2 % y -2,3 %, con respecto a los valores basales, comparado con reducciones de -1,6 % a -1,8 % con metformina como monoterapia (diferencia de medias entre los grupos entre -0,5 y -0,7 %. No fue posible metaanalizar los datos dado que no se presentaron los intervalos de confianza de las comparaciones).

Dada la mínima cantidad de información disponible en estos estudios con respecto a la incidencia de enfermedad coronaria fatal y no fatal, se decide presentar los datos reportados por Bennett (40), a pesar de que dicho estudio incluye tanto pacientes que iniciaron la terapia combinada desde el inicio, como aquellos que recibieron la rosiglitazona como segundo medicamento una vez fallaron a la monoterapia con metformina. De acuerdo con este estudio la incidencia de eventos isquémicos tiende a ser menor en los pacientes que reciben monoterapia, que en aquellos con terapia combinada, sin embargo la diferencia no alcanza significancia estadística. (OR 0,43 IC 95 % 0,17 a 1,10).

No fue posible generar indicativos de mortalidad o incidencia de eventos microvascular, dada la mínima cantidad de eventos en los estudios, posiblemente asociados al corto periodo de seguimiento.

Dos estudios (7,70) reportaron información sobre el impacto en el peso corporal, encontrando que no hubo cambio de peso en los pacientes con terapia combinada, vs. una reducción pequeña (-2,2 kg) pero estadísticamente significativa en los pacientes que recibieron metformina. Un estimativo similar fue reportado por Bennett (40) (-2,2 kg, IC 95 % -2,6 a -1,9 %).

La incidencia de hipoglucemia fue mayor en los pacientes que recibieron terapia combinada (entre 6 y 12 %) comparado con una incidencia menor (3 %) en los pacientes manejados solo con metformina. En el estudio de Bennett se presenta un estimativo similar (OR 1,6, IC 95 % 1,0 a 2,4)

Un efecto adverso que fue más frecuente en la terapia combinada fue la presencia de edemas (6 % vs. 3 %). Por el contrario la incidencia de síntomas gastrointestinales fue inferior en los pacientes con terapia combinada que con metformina sola (15 vs. 9 %)

Dado que no se reportaron datos que evalúen otros desenlaces importantes (cáncer), se decidió tomar esta información de estudios que evaluaron el uso de rosiglitazona como monoterapia, y presentar la información como evidencia indirecta. De acuerdo con las RSL de Colmers (42,43) y Boseti (41) no se evidencia aumento de riesgo de cáncer a ningún nivel asociado al uso de rosiglitazona.

5.4.4.3.2 Terapia combinada inicial de pioglitazona con metformina

Un estudio (69) de moderada calidad, evaluó el impacto de la pioglitazona, como parte de una terapia combinada con metformina, como manejo inicial de diabéticos tipo 2. Dicho estudio, comparo dosis de pioglitazona de 30 mg asociada a metformina 1700 mg con metformina en monoterapia a esa misma dosis.

Se evidencio un cambio de -0,84 % en los niveles de HbA1c a favor de la terapia combinada (-1,83 % vs. -0,99 % no se presentan los intervalos de confianza de la diferencia de medias). De igual forma no se evidencio cambios en la incidencia de hipoglucemia entre los 2 grupos.

Los pacientes presentaron un mínimo aumento de peso al recibir terapia combinada (+ 0,69 kg) comparado con una pérdida de 1,26 kg en pacientes con metformina sola.

El efecto adverso más común fue la diarrea, siendo sin embargo menos frecuente en los pacientes que recibieron terapia combinada (9 % vs. 15,3 %). Los edemas se presentaron con más frecuencia en pacientes recibiendo pioglitazona mas metformina, que en los pacientes en monoterapia (3,0 vs. 1,4 %).

Dado que no existen estudios que evalúen mortalidad o eventos macrovasculares asociados al uso de pioglitazona asociada a metformina como tratamiento inicial, y conociendo el aumento de estos eventos asociado al uso de rosiglitazona, se decidió incluir como evidencia indirecta la RSL de Kong

(60). Dicha RSL tiene limitaciones importantes, la principal de ellas que evalúa los riesgos de mortalidad e infarto agudo de miocardio, en estudios observacionales y no en experimentos clínicos aleatorizados, lo que conlleva un mayor riesgo de sesgo.

De acuerdo con esta RSL la pioglitazona no se asocia a aumento de riesgo de IAM, ni mortalidad. Así mismo tiene un riesgo menor de estos eventos cuando se compara con rosiglitazona.

Un dato similar fue reportado previamente por Lincoff (71), quien reporta que no existen diferencias en la incidencia de muerte (HR 0,92 IC 95 % 0,76-1,11), infarto agudo de miocardio (HR 0,81 IC 95 % 0,64-1,02), o ataque cerebrovascular (HR 0,80 IC 95 % 0,62-1,04). Reporto sin embargo un aumento significativo en la incidencia de falla cardíaca (HR 1,41 IC 95 % 1,14-1,76).

De igual forma, dado que no se reportaron datos que evalúen la incidencia de cáncer, se decidió tomar esta información de estudios que evaluaron el uso de pioglitazona como monoterapia, y presentar la información como evidencia indirecta. De acuerdo con las RSL de Ferwana (44) y Zhu (45) existe un riesgo mayor de cáncer vejiga asociado al uso de pioglitazona. (Hazard ratio 1,23; IC 95 % 1,09-1,39; $I^2 = 0$ %). La incidencia neta fue de 20,8 por 100000 pacientes año, lo que representa 5 casos adicionales de cáncer de vejiga por cada 100000 pacientes. Dicha revisión documenta adicionalmente que el riesgo aumenta en la medida que el medicamento ha sido usado por más tiempo y tiene mayores dosis acumuladas. Cabe aclarar que la RSL de Colmers reporto disminución de incidencia de otros tipos de cáncer en los pacientes tratados con pioglitazona, incluyendo cáncer colorrectal, pulmón, seno, próstata y renal en estudios observacionales (RR: 0,95, IC 95 % 0,91-0,99, $I^2 = 0$ %).

Por último la revisión sistemática de Loke (61) evaluada como de alta calidad presenta información con respecto al impacto del uso de tiazolidinedionas en el riesgo de fracturas. De acuerdo con esta RSL existe un riesgo mayor de presentar fracturas asociado tanto al uso de rosiglitazona como de pioglitazona (OR 1,45, IC 95 % 1,18-1,79; $p < 0,001$). Este efecto fue más claro al analizar individualmente a las mujeres (OR 2,23, IC 95 % 1,65-3,01; $p < 0,001$), que en los hombres donde no fue significativo. La incidencia neta de fracturas fue de 15 a 43 por 1000 pacientes año, lo que conlleva un NNH entre 21 y 55

Ninguno de los estudios individualmente reporto información sobre calidad de vida, o incidencia de eventos microvasculares.

La actualización de la RSL a partir de Julio de 2012 nos permitió identificar únicamente un estudio observacional prospectivo (63), de pacientes tratados con la combinación de pioglitazona y metformina como tratamiento inicial, reportando una disminución de la HbA1c similar a la reportada en los estudios previamente mencionados (-2,4 %).

5.4.4.4 Terapia combinada inicial inhibidores de DPP 4 más metformina

La RSL de Phung (3) presenta la información disponible con respecto al impacto de la terapia combinada de inhibidores de la DPP4 con metformina como manejo inicial en pacientes con diabetes tipo 2 recién diagnosticada. Cuatro estudios (72-75) evaluaron el impacto del tratamiento sobre los niveles de HbA1c y la frecuencia de hipoglucemia.

El estudio de Bosi (72) comparo la eficacia y seguridad de la vidagliptina 100 mg combinada con metformina a dosis de 1000 o 2000 mg día como terapia inicial en pacientes con diagnóstico de novo de DM2 el estudio incluyo cuatro brazos de estudio (vidagliptina + metformina a dosis alta, vidagliptina + metformina a dosis bajas, metformina a dosis altas como monoterapia y vidagliptina como monoterapia), para efectos de la pregunta de interés mencionares los desenlaces de interés de los primeros tres brazos de estudio; el promedio de cambio de la HbA1c fue de $-1,6 \pm 1,0$ para el grupo de terapia combinada con dosis de 1000 mg de metformina y de $-1,8 \pm 1,01$ para la dosis de 2000 mg , comparado con $-1,4 \pm 1,01$ en el grupo de metformina, otro desenlace de interés evaluado fue la hipoglucemia en el cual no hubo diferencias entre las tasas de eventos reportadas; con respecto al peso, no se documentó aumento en ninguno de los brazos del estudio, para la terapia combinada con altas y bajas dosis de metformina se documentó pérdida de peso $-1,19 (0,22)$ kg y $-1,17 (0,23)$ kg respectivamente, en el grupo de metformina la pérdida fue de $-1,62 (0,22)$ kg, pero las diferencias en los grupos no fueron estadísticamente significativas. Las terapias en los cuatro brazos fueron bien toleradas, el efecto adverso más reportado fue diarrea, este fue más frecuente en el grupo de monoterapia con metformina 11 % comparado con la terapia de combinación 6,5 y 7,2 % para la dosis alta y baja de vidagliptina mas metformina respectivamente.

Williams-Herman (73) evaluó la combinación de sitagliptina 100 mg y metformina 1000 y 2000 mg contra metformina como monoterapia, el promedio de cambio de la HbA1c fue de $-1,4 \pm 0,93$ para el grupo de terapia combinada con dosis de 1000 mg de metformina y de $-1,8 \pm 0,95$ para la dosis de 2000 mg, comparado con $-1,3 \pm 0,89$ en el grupo de metformina; con respecto a la hipoglucemia no hubo diferencias entre las tasas de eventos reportadas; la frecuencia de eventos adversos fue similar

en todos los grupos estos estuvieron dados por adversos gastrointestinales primordialmente (diarrea, náusea, dolor abdominal y vómito).

Olansky (74) comparó la terapia con sitagliptina más metformina 100/2000 mg con metformina 2000 mg, mostró que el promedio de cambio de la HbA1c fue de $-2,3 \pm 1,81$ para el grupo de terapia combinada comparado con $-1,81 \pm 1,82$ en el grupo de metformina, las dos estrategias de tratamiento fueron bien toleradas con bajas y similares incidencias de hipoglucemia (3 vs. 3,7 %) y bajas y similares incidencias de dolor abdominal (3 vs. 5,3 %) y diarrea (13 vs. 18 %).

Pfutzner (76) evaluó la terapia con saxagliptina a dosis de 5 y 10 mg combinado con metformina 2000 mg comparado con metformina 2000 mg día, el promedio de cambio de la HbA1c fue de $-2,31 \pm 1,22$ para el grupo de terapia combinada con dosis de 5 mg de saxagliptina y de $-2,33 \pm 1,24$ para la dosis de 10 mg comparado con $-1,79 \pm 1,23$ en el grupo de metformina; se documentó una pequeña reducción en el peso en todos los grupos de tratamiento, siendo de $-1,2$ kg en el grupo de saxagliptina 5 mg + metformina, $-0,7$ kg con saxagliptina 10 mg + metformina, y $-1,0$ kg con metformina.

Adicionalmente presentamos como evidencia complementaria la revisión sistemática desarrollada por Wu 2013 (56) quien incluyó 8 estudios (72,3,75,77-81) con adecuada evaluación metodológica, para un total de 7.778 pacientes. El objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de los inhibidores de DPP 4 sumado a la terapia con metformina como manejo inicial del paciente con diagnóstico de DM tipo 2; los estudios incluidos deberían tener una duración mínima de 12 semanas, para garantizar una adecuada valoración de los cambios sobre HbA1c.

Dentro de los inhibidores de DPP 4 evaluados se encontraban la saxagliptina 10 mg, sitagliptina 100 mg, vildagliptina 100 mg y linagliptina 5 mg, se describió como punto de inicio que no existían diferencias significativas entre los diferentes inhibidores de DPP-4.

Los resultados del metaanálisis mostraron que los inhibidores de la DPP4 sumados a la metformina como combinación inicial mostraban una mayor reducción en los niveles de HbA1c (DM: $-0,49$ 95 % IC $[-0,57, -0,40]$, $p < 0,00001$) comparado con metformina como monoterapia, pero con importante heterogeneidad (I^2 : 99 %).

Con respecto a los niveles de glucemia en ayuno se mostró una mayor reducción de los niveles en la terapia de metformina más inhibidores de DPP4 comparados con metformina (DM = $-0,80$, 95 % IC $[-0,87, -0,74]$, $p < 0,00001$), pero también se reportó una heterogeneidad alta (I^2 : 95 %).

La evaluación de la pérdida de peso, también mostro beneficio para la terapia de metformina mas inhibidores de DPP4 (DM = 0,44, kg 95 % IC [0,22, 0,67]), p = 0,0001), pero con substancial heterogeneidad.

No se demostró reducción en ninguno de los grupos de intervención de la tasa de eventos adversos de origen cardiovascular (muerte de causa cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal, síndrome coronario agudo, accidentes cerebro vascular, falla cardiaca y arritmias) RR = 0,54, 95 % IC (0,25, 1,19), p = 0,13. Tampoco se demostró diferencias en el riesgo de hipoglucemia RR = 1,04, 95 % IC (0,72, 1,50), p = 0,82. Con respecto a los eventos adversos de origen gastrointestinal (diarrea, nauseas, dolor abdominal), no se mostró aumento del riesgo RR = 0,98, 95 % IC (0,88, 1,10), p = 0,77, pero la heterogeneidad para este desenlace fue alta (I2: 53 %).

Para los desenlaces mortalidad, calidad de vida o adherencia farmacológica no se dispone de evidencia.

Tabla 6. Resumen de la evidencia disponible sobre el impacto de la terapia con inhibidores de la DPP4 más metformina como manejo inicial en pacientes recién diagnosticados con diabetes tipo 2.

| Referencia/ Tipo de estudio | Intervención | Desenlaces | Número de estudios | Tamaño del efecto (IC 95 %) |
|-------------------------------------|---|-----------------------------------|--------------------|--|
| Wu 2013 | Tratamiento con inhibidores de la DDP4 combinado con metformina | HbA1c | 8 | DM: -0,49 95 % IC (-0,57, -0,40) |
| | | Glucemia en ayuno | 8 | DM = -0,80, 95 % IC (-0,87, -0,74), RR = 0,54, 95 % IC (0,25, 1,19) |
| | | Efectos adversos cardiovasculares | | |
| | | Hipoglucemia | | |
| Efectos adversos gastrointestinales | | RR = 0,98, 95 % IC (0,88, 1,10) | | |

5.4.4.5 Terapia combinada inicial SGLT2 más metformina

De acuerdo con la información presentada por Phung (3), solo dos experimentos clínicos, publicados en el mismo reporte (82), han evaluado el uso de dapagliflozin combinado con metformina como terapia inicial de pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2.

Los pacientes tenían niveles de HbA1c al inicio entre 7,5 % y 12 %, fueron tratados y seguidos durante 24 semanas. Las dosis utilizadas en el primer estudio fueron de 5 mg de dapagliflozin, y en el segundo 10 mg de dapagliflozin. La dosis de metformina fue de 2000 mg, tanto para los que recibieron combinación de medicamentos, como para los que recibieron monoterapia, en total los 2 estudios incluyeron 794 pacientes.

Los estudios demostraron que la combinación se asociaba con una mayor disminución en los niveles de HbA1c $-2,05 \% \pm 1,21$ para dapagliflozin 5 mg + metformina, comparado con $-1,35 \% \pm 1,25$ para la monoterapia con metformina ($p < 0,0001$); $-1,98 \pm 1,11$ para dapagliflozin 10 mg + metformina, y $-1,44 \% \pm 1,09$ para metformina ($p < 0,0001$).

Así mismo se demostró que la combinación se asociaba con una mayor reducción de peso ($p < 0,0001$) $-2,66 \text{ kg} \pm 3,36$ para dapagliflozin 5 mg + metformina, comparado con $-1,29 \text{ kg} \pm 3,4$ para la monoterapia con metformina; $-3,33 \text{ kg} \pm 3,4$ para dapagliflozin 10 mg + metformina, y $-1,36 \text{ kg} \pm 3,35$ para metformina ($p < 0,0001$).

No se presentaron episodios de hipoglucemia severa en ninguno de los grupos. El número de eventos de hipoglucemia general fue menor al 3 % en todos los grupos. Y no se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

Los efectos adversos más frecuentes asociados a la combinación de medicamentos fueron los síntomas sugestivos de infección de vías urinarias (7,6 % vs. 4,3 %), o síntomas sugestivos de infección del tracto genital, es decir vulvovaginitis o balanitis (8,5 % vs. 2,4 %).

La tasa de adherencia estuvo por encima del 95 % en ambos grupos.

No se reportaron eventos de muerte, IAM o complicaciones microvasculares, posiblemente asociado al corto tiempo de seguimiento.

La actualización de esta información no nos permitió identificar estudios adicionales que evalúen esta combinación como terapia inicial.

5.4.5 Calidad del conjunto de la evidencia

En la tabla 7 se presenta el resumen de la evaluación de la calidad de la evidencia incluida para cada una de las intervenciones y los desenlaces, y sobre la cual se elabora la recomendación. El perfil completo de evaluación de calidad se presenta en el anexo 4.

Tabla 7. Calidad de la evidencia para la recomendación sobre terapia combinada como manejo inicial (anexo 4)

| Intervención y tipo de prevención | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|--|------------------|--------------------------------|
| Tratamiento con terapia combinada (Metformina + otro antidiabético oral) | HbA1c | ⊕⊕⊕⊖ Moderada |
| | Hipoglucemia | ⊕⊕⊕⊖ Moderada |
| Tratamiento con terapia combinada (Metformina + Sulfonilureas) desde el inicio | HbA1c | ⊕⊕⊕⊖ Moderada |
| | Peso | ⊕⊕⊕⊖ Moderada |
| | Hipoglucemia | ⊕⊖⊖⊖ Muy baja |
| | Mortalidad | ⊕⊖⊖⊖ Muy baja |
| | Efectos adversos | ⊕⊕⊖⊖ Baja |
| Tratamiento con terapia combinada (Metformina + pioglitazona) desde el inicio | HbA1c | ⊕⊕⊕⊖ Moderada |
| | Hipoglucemia | ⊕⊕⊕⊖ Moderada |
| | Peso | ⊕⊕⊕⊖ Moderada |
| | Mortalidad | ⊕⊕⊖⊖ Baja |
| | ACV | ⊕⊕⊖⊖ Baja |
| | IAM | ⊕⊕⊖⊖ Baja |

| Intervención y tipo de prevención | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|--|---------------------|-------------------------|
| | Falla cardiaca | ⊕⊕⊕⊖ Moderada |
| | Cáncer de vejiga | ⊕⊕⊕⊖ Moderada |
| | Riesgo de fracturas | ⊕⊕⊕⊖ Moderada |
| Tratamiento con terapia combinada (Metformina + gliptinas) desde el inicio | HbA1c | ⊕⊕⊕⊖ Moderada |
| | Hipoglucemia | ⊕⊕⊕⊖ Moderada |
| | Peso | ⊕⊕⊕⊖ Moderada |
| | Mortalidad | ⊕⊕⊖⊖ Baja |
| | IAM | ⊕⊕⊖⊖ Baja |
| Tratamiento con terapia combinada (Metformina + SGLT2) desde el inicio | HbA1c | ⊕⊕⊕⊕ Alta |
| | Hipoglucemia | ⊕⊕⊕⊖ Moderada |
| | Peso | ⊕⊕⊕⊕ Alta |

5.4.6 Formulación de las recomendaciones

5.4.6.1 De la evidencia a las recomendaciones

5.4.6.1.1 Discusión de la evidencia

Dadas las consideraciones acerca del manejo farmacológico en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 todos los medicamentos evaluados presentan disminuciones de HbA1c significativas y de similar magnitud, (DM -0,43 % IC 95 -0,56, -0,30) al ser combinados con metformina como terapia inicial de acuerdo a la evidencia presentada. De igual forma todos los antidiabéticos orales aumentan de forma significativa la probabilidad de alcanzar metas de control glucémico < 7 % de HbA1c (RR: 1,40 IC 95 1,33, 1,48).

Cabe resaltar que existe evidencia de baja calidad que sugiere disminución del riesgo de mortalidad e IAM asociado a uso de DPP4 y pioglitazona, y que ninguna de las terapias combinadas tiene evidencia que sugiera impacto en el riesgo de complicaciones microvasculares.

De acuerdo con esta información se consideró al interior del grupo que existe suficiente evidencia a favor de iniciar manejo farmacológico con terapia combinada desde el inicio en pacientes con diabetes *mellitus* 2 recién diagnosticada, cuando al momento del diagnóstico los valores de HbA1c > de 8 %.

5.4.6.1.2 Balance de riesgos y beneficios

Considerando la similitud en cuanto a efectividad para disminuir los niveles de HbA1c, y la pobre evidencia en cuanto al impacto de este manejo en mortalidad y complicaciones macro y microvasculares, se considera fundamental evaluar los riesgos de efectos adversos para definir los medicamentos a recomendar.

La terapia combinada desde el inicio incluyendo un segundo antidiabético oral como inhibidores DPP4, pioglitazona o inhibidores SGLT2 no se asocia a aumento del riesgo de hipoglucemia, al comparar con monoterapia con metformina.

La terapia combinada con sulfonilureas desde el inicio se asocia con aumento estadística y clínicamente significativo del riesgo de hipoglucemia, siendo mayor cuando la combinación incluye glibenclamida (RR 16,05, IC 95 %: 6,22, 41,39), que cuando se combina con glimepiride o glicazide (RR 2,08, IC 95 %: 0,74, 5,86).

En cuanto al desenlace de cambios en el peso corporal, la terapia combinada desde el inicio que incluyó pioglitazona, o sulfonilureas fue asociado con aumento del peso, comparado con disminución de peso en pacientes que recibieron monoterapia con metformina, o la terapia combinada desde el inicio incluyendo, DPP4 o SGLT2.

Adicionalmente se tomó en consideración la evidencia que sugiere aumento del riesgo de falla cardiaca, riesgo de fracturas y de cáncer de vejiga asociado al uso de pioglitazona. Adicionalmente la evidencia sugiere que el uso de SGLT2 se asocia a aumento de riesgo de infecciones urinarias y de infecciones de tracto genital (Vulvovaginitis).


La evidencia presentada sugiere que el mejor balance de riesgo beneficio está a favor de la terapia combinada entre metformina y DPP4 siendo opciones razonables la combinación entre metformina y sulfonilureas con bajo riesgo de hipoglucemia (Glimepirida o glicazida), o la combinación entre metformina e inhibidores de SGLT2.

5.4.6.1.3 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Durante la reunión de formulación de recomendaciones los representantes de pacientes manifestaron que preferían un antidiabético oral combinado en una sola tableta, dado que así mejoraría la calidad de vida y adherencia al tratamiento, al disminuir el número de tabletas tomadas al día.


Además los pacientes manifestaron la necesidad de recibir información adicional en la consulta, y adicionalmente por otro medio de divulgación, en el que se detalle los efectos adversos de cada medicamento, para así tomar decisiones informadas acerca del tratamiento farmacológico, en conjunto con el profesional de la salud tratante.

5.4.7. Recomendaciones

9. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada y niveles de HbA1c > 8 %, se recomienda utilizar terapia combinada desde el inicio con metformina y otro antidiabético oral. 

Recomendación fuerte a favor.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

10. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada en quienes se decida implementar terapia combinada desde el inicio, se recomienda la asociación de metformina a un inhibidor de DPP-4. 

Recomendación fuerte a favor.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

11. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada en quienes se decida terapia combinada desde el inicio, se sugiere la combinación de metformina con un inhibidor SGLT-2 como una alternativa a la combinación de metformina con inhibidor DPP-4. 🔑

Recomendación débil a favor.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

12. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada y HbA1c > 9 % que no puedan utilizar la combinación de metformina con iDPP4 o iSGLT2. se sugiere la combinación de metformina con una sulfonilurea que tenga bajo riesgo de hipoglucemia (glimepirida o glicazida). 🔑

Recomendación débil a favor.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

13. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada, se sugiere *no usar* la combinación de metformina con glibenclamida, por el alto riesgo de hipoglucemia. 🔑

Recomendación débil en contra.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

14. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada, se sugiere *no usar* la combinación de metformina con tiazolidinediona, por el riesgo aumentado de desarrollar edemas, falla cardiaca o fracturas. 🔑

Recomendación fuerte en contra.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

PUNTOS DE BUENA PRACTICA CLINICA:

- Se deben preferir las combinaciones fijas de metformina con otro antidiabético oral siempre que estén disponibles porque mejoran la adherencia.
- La dosis de los inhibidores DPP4 debe ajustarse cuando la tasa de filtración glomerular descienda por debajo de 50 ml/min, con excepción de linagliptina.
- No se recomienda usar sulfonilureas cuando la tasa de filtración glomerular descienda por debajo de 30 ml/min, con excepción de glipizida.

- Se recomienda en pacientes con DMT2 en quienes se decida el uso de sulfonilureas, hacer énfasis en la educación y realizar auto monitoreo de glucosa para detectar y tratar apropiadamente los episodios de hipoglucemia.
- Se recomienda vigilar y tratar oportunamente las infecciones genitourinarias cuando se usan los inhibidores SGLT2. Su eficacia tiende a disminuir a medida que la función renal se deteriora significativamente.
- Si se presentan hipoglucemias con el uso de sulfonilureas, se debe considerar el cambio a medicamentos que no causen hipoglucemia.

REFERENCIAS

1. Goldenberg R, Punthakee Z. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Can J diabetes*. 2013 Apr; 37 Suppl 1: S8-S11.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - -2013. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 May 23]; 36 Suppl 1 (October 2012): S11-66. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 3537269&tool = pmcentrez&rendertype = abstract>
3. Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak SN. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes *mellitus*: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2014 May [cited 2014 Sep 11]; 16 (5): 410-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24205921>
4. Zinman B. Initial combination therapy for type 2 diabetes *mellitus*: is it ready for prime time? *Am J Med*. Elsevier Inc.; 2011 Jan; 124 (1 Suppl): S19-34.
5. Garber a J, Larsen J, Schneider SH, Piper B a, Henry D. Simultaneous glyburide/metformin therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2002 May; 4 (3): 201-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12047399>
6. Rosenstock J, Goldstein BJ, Vinik a I, O'neill MC, Porter LE, Heise M a, et al. Effect of early addition of rosiglitazone to sulphonylurea therapy in older type 2 diabetes patients (> 60 years): the Rosiglitazone Early vs. SULphonylurea Titration (RESULT) study. *Diabetes Obes Metab*. 2006 Jan; 8 (1): 49-57.
7. Rosenstock J, Rood J, Cobitz A, Biswas N, Chou H, Garber A. Initial treatment with rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy compared with monotherapy with

- either rosiglitazone or metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2006; 8: 650-60.
8. Study NE. Clinical Inertia in Response to Inadequate Glycemic Control. 2005;
 9. Handelsman Y, Mechanick JL, Dagogo-jack S, Davidson JA. AACE Guidelines. American Association of clinical endocrinologist medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes *mellitus* comprehensive care plan. *Diabetes Care.* 2011; 1-53.
 10. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2013. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Jan 1; 36 (Supplement 1): S11-S66. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_1/S11.short
 11. Michigan Quality Improvement Consortium Guideline. Management of Diabetes *Mellitus*. Management of Diabetes *Mellitus*. 2013; 36 (January): 2013.
 12. Funnell MM, Brown TL, Childs BP, Haas LB, Hosey GM, Jensen B, et al. National standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 May 27]; 35 Suppl 1: S101-8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 3632167&tool = pmcentrez&rendertype = abstract>
 13. Sherifali D, Fitzpatrick-lewis D, Peirson L, Ciliska D, Pottie K, Dunfield L, et al. Screening for Type 2 Diabetes in Adults. *CMAJ.* 2012;
 14. Riethof M, Pl F, Lindvall B, Michels R, Connor OP, Redmon B, et al. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes *Mellitus* in Adults How to cite this document : Copies of this ICSI Health Care Guideline may be distributed by any organization to the organization ' s Health Care Guideline : Diagnosis and Management of Type 2. ICSI. 2012; (April).
 15. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes *Mellitus*. *Clin Chem* [Internet]. 2002 Mar 1 [cited 2014 May 26]; 48 (3): 436-72. Available from: <http://www.clinchem.org/content/48/3/436.full>
 16. Colagiuri S, Davies D, Girgis S CR. National Evidence Based Guideline for Case Detection and Diagnosis of Type 2 Diabetes. *Diabetes Australia and the NHMRC C 2009.*, editor. AUSTRALIA; 2009.
 17. Instituto de Salud Carlos III M de C e I, Spain and Institute for Diabetes in Old People (IDOP) U. European Diabetes Working Party for Older People 2011 Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes *Mellitus* (EDWPOP). 2011; 37 (3).
 18. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008.

19. Recommandation D E Bonne Pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. 2013;
20. A.J. Scheen CM. RECOMMANDATIONS 2012 EN DIABÉTOLOGIE Prise en charge de l ' hyperglycémie dans le diabète de type 2 : une approche centrée sur le patient. 2012; (1): 623-31.
21. Ministry of Health of Malasya. Clinical Practice Guidelines on Management of type 2 Diabetes *Mellitus*. 4th Edition. 2009;
22. Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes *mellitus*: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* [Internet]. 2012 Feb 7; 156 (3): 218-31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312141>
23. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Optimal Therapy Report. Optimal Therapy Recommendations for the Prescribing and Use of Second-Line Therapy for Patients with Diabetes Inadequately Controlled on Metformin. 2010; (August).
24. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A Clinical Impact Assessment. 2010; (May).
25. Menéndez, Sara Artola, Rubio, Lourdes Barutell, Badorrey, Belén Benito, Barrera, Francisco Carramiñana, Fernández, Lourdes Carrillo, Samper, José Manuel Comas, Espino JD, Loiola, Patxi Ezkurra, Nadal, Josep Franch, Madueño, Manuel Ferreiro, Soidan, Javier García, González, Rosario Iglesias, deSuárez, César Lozano, González, Esmeralda Martín, Manzano, José Luis Martín, Candela, Juan Martínez, Moreno, Ana Moreno, García, Ser V. Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la RedGDPS.
26. Gil-Velázquez, L. Sil-Acosta, M Aguilar-Sánchez L. Practice guideline. Diagnosis and treatment of type 2 diabetes *mellitus*. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2013; 51 (1)104-19. 2013; 51 (1).
27. México: Secretaría de Salud 2008. Guía de Practica Clínica. Diagnóstico, metas de control ambulatorio y referencia oportuna de la Diabetes *mellitus* tipo 2 en el primer nivel de atención.
28. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer M-J, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 May 23]; 28 (1): 88-136. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17220161>
29. Canadian diabetes Asociation 2013. Clinical Practice Guideline For the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J diabetes*. 2013;

30. Kasama K, Mui W, Lee WJ, Lakdawala M, Naitoh T, Seki Y, et al. IFSO-APC consensus statements 2011. *Obes Surg* [Internet]. 2012 May [cited 2014 May 27]; 22 (5): 677-84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22367008>
31. MINISTERIO DE SALUD. GUÍA CLÍNICA DIABETES *MELLITUS* 2 TIPO. SANTIAGO de chile: Minsal. Guia Clínica Diabetes *Mellitus* 2. 2010.
32. Working group of the Clinical Practice Guideline for type 2 Diabetes. Clinical Practice Guideline on type 2 Diabetes.
33. U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine* Services Task Force Recommendation Statement. 2008; 148 (11).
34. Czupryniak L. Guidelines for the management of type 2 diabetes: is ADA and EASD consensus more clinically relevant than the IDF recommendations? *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2009 Dec [cited 2014 May 27]; 86 Suppl 1: S22-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20115928>
35. Blonde L. Current antihyperglycemic treatment guidelines and algorithms for patients with type 2 diabetes *mellitus*. *Am J Med* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010 Mar [cited 2014 May 27]; 123 (3 Suppl): S12-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20206727>
36. Moses A. Indian insulin guidelines: a year later and the road ahead. *J Assoc Physicians India* [Internet]. 2011 Apr; 59 Suppl (april): 23-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21823252>
37. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. AACE/ACE Consensus Statement Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes *Mellitus*: An Algorithm for Glycemic Control AACE/ACE Glycemic Control Algorithm Cons. 2009; 15 (6).
38. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 May 25]; 32 (1): 193-203. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 2606813&tool = pmcentrez&rendertype = abstract>
39. SIGN 50: A guideline developer's handbook [Internet]. [cited 2014 May 26]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>

40. Benett W, Maruthur N. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-combinations. *Natl Inst Heal*. 2013; 154 (9): 602-13.
41. Bosetti C, Rosato V. Cancer Risk for Patients Using Thiazolidinediones for Type 2 Diabetes : *Oncologist*. 2013; 148-56.
42. Colmers IN, Bowker SL, Johnson J a. Thiazolidinedione use and cancer incidence in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab [Internet]*. Elsevier Masson SAS; 2012 Dec [cited 2014 Aug 6]; 38 (6): 475-84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23041441>
43. Colmers I N, Bowker S L. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes : a meta-analysis. *CMAJ*. 2012; 184 (March): 675-83.
44. Ferwana M, Firwana B, Hasan R, Al-Mallah MH, Kim S, Montori VM, et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer: a meta-analysis of controlled studies. *Diabet Med [Internet]*. 2013 Sep [cited 2014 Sep 11]; 30 (9): 1026-32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23350856>
45. Zhu Z, Shen Z, Lu Y, Zhong S, Xu C. Increased risk of bladder cancer with pioglitazone therapy in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract [Internet]*. Elsevier Ireland Ltd; 2012 Oct [cited 2014 Sep 11]; 98 (1): 159-63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22705039>
46. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess [Internet]*. 2010 Jul; 14 (36): 1-248. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20646668>
47. Forst T, Hanefeld M, Jacob S, Moeser G, Schwenk G, Pfützner A, et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diab Vasc Dis Res [Internet]*. 2013 Jul [cited 2014 Sep 11]; 10 (4): 302-14.
48. Monami M, Dicembrini I, Kundisova L, Zannoni S, Nreu B, Mannucci E. A meta-analysis of the hypoglycaemic risk in randomized controlled trials with sulphonylureas in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 833-40.
49. Cai L, Cai Y, Lu ZJ, Zhang Y, Liu P. The efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Pharm Ther [Internet]*. 2012 Aug [cited 2014 Sep 11]; 37 (4): 386-98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22191695>

50. Shyangdan DS, Royle P. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes *mellitus* (Review). *cochrane Collab*. 2013; (10).
51. Singh-Franco D, McLaughlin-Middlekauff J, Elrod S, Harrington C. The effect of linagliptin on glycaemic control and tolerability in patients with type 2 diabetes *mellitus*: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2012 Aug [cited 2014 Sep 11]; 14 (8): 694-708. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22340363>
52. Berhan A, Berhan Y. Efficacy of alogliptin in type 2 diabetes treatment: a meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. *BMC Endocr Disord* [Internet]. *BMC Endocrine Disorders*; 2013 Jan [cited 2014 Sep 11]; 13 (1): 9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 3639816&tool = pmcentrez&rendertype = abstract>
53. Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, Maiorino MI, Chiodini P, Ceriello a, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of < 7 % in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2011 Jul [cited 2014 Sep 11]; 13 (7): 594-603. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21320267>
54. Patil HR, Al Badarin FJ, Al Shami H a, Bhatti SK, Lavie CJ, Bell DSH, et al. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes *mellitus*. *Am J Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Sep 15 [cited 2014 Sep 11]; 110 (6): 826-33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22703861>
55. Richter B, Bergerhoff K, Lerch C. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes *mellitus* (Review). 2009; 4 (3).
56. Wu D, Li L, Liu C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes *mellitus*: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Sep 6]; 16 (1): 30-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23803146>
57. Zintzaras E, Miligkos M, Ziakas P, Balk EM, Mademtzoglou 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* [Internet]. Elsevier; 2014 Aug 7 [cited 2014 Sep 3]; 1-11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25109773>
58. Poolsup N, Suksomboon N, Setwiwattanakul W. Efficacy of various antidiabetic agents as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes *mellitus*: systematic review and meta-analysis. *ISRN Endocrinol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Sep 11]; 2012: 798146. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 3349247&tool = pmcentrez&rendertype = abstract>

59. Zhang F, Xiang H, Fan Y, Ganchuluun T-A, Kong W, Ouyang Q, et al. The effects of sulfonylureas plus metformin on lipids, blood pressure, and adverse events in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* [Internet]. 2013 Dec [cited 2014 Sep 11]; 44 (3): 648-58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23657947>
60. Kong y. Shing K. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Sep 11]; 342: d1309. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 3230110&tool = pmcentrez&rendertype = abstract>
61. Loke Y, Singh S, Furberg C. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009; 180 (1): 32-9.
62. Anholm C, Kumarathurai P, Klit MS, Kristiansen OP, Nielsen OW, Ladelund S, et al. Adding liraglutide to the backbone therapy of biguanide in patients with coronary artery disease and newly diagnosed type-2 diabetes (the AddHope2 study): a randomised controlled study protocol. *BMJ Open* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Sep 22]; 4 (7): e005942. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25031198>
63. Lee YK, Song SO, Kim KJ, Cho Y, Choi Y, Yun Y, et al. Glycemic Effectiveness of Metformin-Based Dual-Combination Therapies with Sulphonylurea, Pioglitazone, or DPP4-Inhibitor in Drug-Naïve Korean Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Metab J* [Internet]. 2013 Dec; 37 (6): 465-74. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 3881331&tool = pmcentrez&rendertype = abstract>
64. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2013 Jun [cited 2014 Sep 11]; 108 (6): 881-91; quiz 892. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23381014>
65. Garber AJ, Donovan DS, Dandona P, Bruce S, Park J-S. Efficacy of glyburide/metformin tablets compared with initial monotherapy in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2003 Aug [cited 2014 Sep 10]; 88 (8): 3598-604. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915642>
66. Chen L, Liao Y, Zeng T, Yu F, Li H, Feng Y. Effects of metformin plus gliclazide compared with metformin alone on circulating endothelial progenitor cell in type 2 diabetic patients. *Endocrine* [Internet]. 2010 Oct [cited 2014 Oct 14]; 38 (2): 266-75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20972736>

67. Borges JLC, Bilezikian JP, Acosta AP, Ambery PD, Nino AJ, Grosse M, et al. A randomised, parallel group, double-blind, multicentre study comparing the efficacy and safety of Avandamet (rosiglitazone/metformin) and metformin on long-term glycaemic control and bone mineral density after 80 weeks of treatment in drug-naive type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13: 1036-46.
68. Stewart MW, Cirkel DT, Furuseth K, Donaldson J, Biswas N, Starkie MG, et al. Effect of metformin plus rosiglitazone compared with metformin alone on glycaemic control in well-controlled Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2006; 23: 1069-78.
69. Perez A, Zhao Z, Jacks R, Spanheimer R. Efficacy and safety of pioglitazone/metformin fixed-dose combination therapy compared with pioglitazone and metformin monotherapy in treating patients with T2DM. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25: 2915-23.
70. Kadoglou N, Kapelouzou A, Tsanikidis H, Vitta I, Liapis C, N. S. Effects of rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy and metformin monotherapy on serum vaspin, adiponectin and IL-6 levels in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011; 119: 63-68.
71. Lincoff A, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes *Mellitus*. *JAMA.* 2014; 298 (10): 1180-8.
72. Bosi E, Dotta F, Jia Y, Goodman M. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes *mellitus*. *Diabetes Obes Metab.* 2009 May; 11 (5): 506-15.
73. Williams-Herman D, Johnson J, Teng R, Golm G, Kaufman KD, Goldstein BJ, et al. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2010 May; 12 (5): 442-51.
74. Olansky L, Reasner C, Seck TL, Williams-Herman DE, Chen M, Terranella L, et al. A treatment strategy implementing combination therapy with sitagliptin and metformin results in superior glycaemic control versus metformin monotherapy due to a low rate of addition of antihyperglycaemic agents. *Diabetes, Obes Metab.* 2011 Sep; 13 (9): 841-9.
75. Pfützner A, Paz-Pacheco E, Allen E, Frederich R, Chen R, CV181039 Investigators. Initial combination therapy with saxagliptin and metformin provides sustained glycaemic control and is well tolerated for up to 76 weeks. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Jun; 13 (6): 567-76.
76. Baque-Juston M, Pellegrin A, Leroy S, Marquette CH, Padovani B. Organizing pneumonia: What is it? A conceptual approach and pictorial review. *Diagn Interv Imaging.* 2014 Sep; 95 (9): 771-7.

77. Aschner P, Katzeff HL, Guo H, Sunga S, Williams-Herman D, Kaufman KD, et al. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2010 Mar; 12 (3): 252-61.
78. Reasner C, Olansky L, Seck TL, Williams-Herman DE, Chen M, Terranella L, et al. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes *mellitus*. *Diabetes Obes Metab*. 2011 Jul; 13 (7): 644-52.
79. Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA (1c) over 1 year in drug-naïve patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med A J Br Diabet Assoc*. 2007 Sep; 24 (9): 955-61.
80. Schweizer A, Dejager S, Bosi E. Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2009 Aug; 11 (8): 804-12.
81. Haak T, Meinicke T, Jones R, Weber S, von Eynatten M, Woerle H-J. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Jun; 14 (6): 565-74.
82. Henry RR, Murray A V, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both : initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pr*. 2012; 66 (May): 446-56.

TEMA 3: FALLA AL TRATAMIENTO INICIAL DE LA DIABETES MELLITUS

TIPO 2

El objetivo fundamental de la terapia farmacológica es lograr un adecuado control metabólico, manteniendo la HbA1c en la meta deseada sin causar efectos adversos y sin interferir negativamente en los cambios del estilo de vida

Si no se logra llevar la HbA1c a la meta en un lapso de 3 a 6 meses con el manejo inicial o si después de haberlo logrado ésta se eleva de nuevo, se debe intensificar el tratamiento y agregar otro antidiabético

5.5 MANEJO FARMACOLÓGICO CUANDO FALLA EL TRATAMIENTO INICIAL DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

5.5.1 Pregunta clínica 5

¿En pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y no han alcanzado metas de control, cuál de los siguientes antidiabéticos se considera indicado como adición al tratamiento (segundo antidiabético), Sulfonilureas, Inhibidores DPP4 tiazolidinedionas, análogos GPL1 inhibidores SGLT2 o insulina basal?

Pregunta clínica en formato PICO

| Población | Intervención | Comparación | Desenlaces |
|---|--|---|---|
| Pacientes adultos con DM 2 que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y no han alcanzado metas de control. | 1. Sulfonilureas 2. Tiazolidinedionas 3. Inhibidores DPP4 4. Análogos GPL1 5. Inhibidores SGLT2 6. Insulina basal | Entre ellas o ningún manejo adicional (metformina como monoterapia) | 1. Mortalidad 2. Complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) 3. Complicaciones macrovasculares (ACV, IAM, EAP) 4. HbA1c 5. Calidad de vida 6. Hipoglucemia 7. Ganancia de peso 8. Abandono (adherencia) |

5.5.2 Fundamentación

En un paciente con diabetes *mellitus* tipo 2 que no alcanza la meta de control metabólico establecida con altas dosis de un solo fármaco, debe realizarse el cambio de monoterapia a terapia combinada (1). Según las guías de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), si con la monoterapia no se logra alcanzar o mantener la meta de hemoglobina glicosilada, en un periodo de 3 meses, el siguiente paso debe ser adicionar un segundo antidiabético oral, un agonista de receptor de GLP-1 o insulina basal (2). En promedio un segundo agente se asocia con una reducción aproximada entre 0,9 a 1,1 % en la hemoglobina glicosilada (3,4).

El uso de combinaciones de agentes hipoglucemiantes a dosis submáximas produce un control glicémico más rápido y con menor efectos adversos cuando se compara con monoterapia a dosis máximas (5). La elección de cual hipoglucemiante debe hacerse no solo con base en la capacidad de disminuir los niveles de glucosa, si no también reducir el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares (5). Cuando se combinan agentes hipoglucemiantes, es ideal usar hipoglucemiantes con diferentes mecanismos de acción, ya que el uso de agentes con mecanismos de acción similares no ha sido probado y pueden ser menos efectivos en mejorar el control glicémico.

Existe debate en que agente debe ser usado como un segundo medicamento adicional a la metformina (5). Es importante en el momento de escoger entre las diferentes opciones de hipoglucemiantes, tener en cuenta el efecto en ganancia de peso ya que esto puede llevar a un incremento en la resistencia de la insulina y condicionar un peor control metabólico en los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2. Debe considerarse tolerabilidad en general, efectos adversos como hipoglucemia (particularmente en pacientes mayores o disfunción hepática o renal), intolerancia gastrointestinal, retención de líquidos, riesgo de fracturas óseas y cada uno de estos puede ser importante en diferentes grupos de la población. Adicionalmente deben conocerse los costos que pueden llevar a conclusiones diversas según el entorno donde se analice (2).

De acuerdo a las recomendaciones de la ADA, si la meta establecida de HbA1c no se logra después de 3 meses una vez instaurado el tratamiento con metformina asociado intervenciones en el estilo de vida, debe considerarse adicionar un segundo hipoglucemiante, dentro de los cuales se deben considerar: Sulfonilureas, Tiazolidinedionas, Inhibidores de DPP-4, Agonista del receptor de GLP-1 o Insulina basal. Las meglitinidas (secretagogos de acción rápida) pueden usarse en lugar de sulfonilureas, especialmente en pacientes con horarios irregulares de comidas o quien desarrolla hipoglucemia postprandial con las sulfonilureas (6). Como se mencionó previamente, la elección se debe hacer de acuerdo a las características específicas de cada fármaco, buscando lograr un adecuado control glicémico con el mínimo de efectos adversos. Se excluyen dentro de las recomendaciones otros fármacos como por ejemplo, los inhibidores de alfa glicosidasa, colesevelam, agonistas de dopamina y pramlintide que podrían ser usado en pacientes seleccionados, sin embargo tienen eficacia moderada y efectos adversos de importancia. En caso que el paciente presente hiperglucemia severa (HbA1c entre 10 a 12 %), debe considerarse la progresión directamente a un esquema de tratamiento con insulina (2,7).

Dentro de las opciones mencionadas, las sulfonilureas tienen alta eficacia para reducción de la hemoglobina glicosilada y están disponibles a un bajo costo, sin embargo se asocian con aumento de peso y riesgo moderado de hipoglucemia. Las tiazolidinedionas tienen una alta eficacia para la reducción de la hemoglobina glicosilada e incluso pueden tener un efecto más duradero respecto a la metformina y las sulfonilureas (8), con bajo riesgo de hipoglucemia, pero se asocian a ganancia de peso y efectos adversos como edema por retención de líquidos, falla cardiaca y fracturas óseas, con un alto costo (2,9). Los inhibidores de DPP-4 tienen eficacia intermedia para la reducción de la hemoglobina glicosilada (0,5 % a 1 %), no tienen efecto sobre el peso corporal ni producen hipoglucemia, sin embargo tienen un mayor costo (2,10).

Lo mencionado anteriormente ha sido ampliamente discutido en las diferentes guías de práctica clínica; la revisión actual tiene como objetivo definir cuales pacientes se benefician de adicionar un segundo medicamento tras no respuesta farmacológica al manejo con metformina como monoterapia, cual es el verdadero tamaño de ese beneficio, y cuál sería la combinación ideal de medicamentos para estos casos.

5.5.3 Protocolo de revisión de la literatura

| Alcance y objetivo de la recomendación | |
|---|---|
| Objetivo de la recomendación | Definir cuando está indicado adicionar un segundo antidiabético al manejo farmacológico en pacientes con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 quienes no hayan alcanzado el control glucémico con metformina para obtener un control glucémico adecuado y cual antidiabético es la mejor opción |
| Aspecto clínico | Manejo farmacológico. |
| Usuarios | Médicos generales, especialistas y profesionales de la salud vinculados en el ámbito asistencial en la atención de pacientes con diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> 2 en los diferentes niveles de atención. |
| Escenario | Niveles de baja, mediana y alta complejidad de atención en salud en Colombia. |
| Población blanco | Adultos en Colombia, mayores de 18 años con diagnóstico reciente de diabetes <i>mellitus</i> 2. |
| Alternativas identificadas | <p>Intervención:</p> <p>Sulfonilureas</p> <p>Tiazolidinedionas</p> <p>Inhibidores de dipeptidilpeptidasa 4 (DPP4)</p> <p>Inhibidores SGLT2</p> <p>Inhibidores GLPT-1</p> <p>Comparación:</p> <p>Entre las diferentes opciones planteadas como segundo medicamento, o comparado con metformina como monoterapia.</p> |

| | |
|-----------------------------------|--|
| Desenlaces críticos e importantes | <p>Críticos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mortalidad 2. Complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) 3. Complicaciones macrovasculares (ACV, IAM, EAP) 4. Ganancia de peso 5. Abandono (adherencia) 6. Calidad de vida 7. Hipoglucemia <p>Importantes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. HbA1c 2. Efectos adversos de los medicamentos |
|-----------------------------------|--|

5.5.4 Resumen de hallazgos

5.5.4.1 Evidencia global del uso de terapia combinada

La RSL publicada por Phung (60) fue evaluada con calidad metodológica alta, y presenta de forma global la evidencia disponible hasta enero de 2010 sobre el impacto del uso de la terapia combinada de metformina con un segundo hipoglucemiante oral (sulfonilurea, tiazolidinedionas, inhibidor de DPP4 como segunda línea de manejo en pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 con falla terapéutica al manejo con metformina definida como la terapia por 4 o más semanas a dosis iguales o mayores a 1500 mg día de metformina o la dosis más alta tolerada.

La revisión sistemática desarrollada por Phung (60) parte del conocimiento del uso de la metformina como terapia farmacológica inicial recomendada para el manejo de la DM2 y la incertidumbre sobre cual medicamento de segunda línea es la mejor alternativa tras el fallo farmacológico con la primera línea. Como desenlaces de interés se consideró la eficacia en términos de HbA1c, el riesgo de aumento de peso y el riesgo de hipoglucemia. Los estudios incluidos debían ser ensayos clínicos aleatorios de grupos paralelos, con un seguimiento no inferior a 12 semanas y se consideró falla al tratamiento a metformina aquellos pacientes que recibieran al menos 1500 mg día por 4 semanas de dicha terapia sin alcanzar metas de tratamiento antes de la aleatorización. Como parte de la metodología se llevaron a cabo dos estrategias, la primera fue elaborar metaanálisis tradicional separado para cada antidiabético oral, la segunda fue desarrollar metaanálisis mixtos con el fin de comparar las diferentes alternativas farmacológicas.

La RSL (67) sintetiza la información incluida en 27 experimentos clínicos aleatorizados, con un total de 11.198 pacientes., seguidos en promedio por 32 semanas. La edad de los pacientes estuvo entre 53 y 62 años y su hemoglobina glicosilada (HbA1c) entre 6,4 y 9,3 %. Se incluyeron pacientes que mostraran inadecuada respuesta al manejo con metformina como monoterapia.

De acuerdo con esta revisión la terapia combinada de segunda línea redujo los niveles de HbA1c en 0,79 % (Diferencia de medias -0,79 % IC 95 % -0,90 a -0,68 %), y aumento de forma significativa la probabilidad de alcanzar las metas de manejo (definida como menos de 7 %) (Riesgo relativo 2,56 % IC 95 % 1,99 a 3,28).

Respecto al riesgo de hipoglucemia no se demostró un incremento significativo en los pacientes que recibieron terapia combinada, al compararlos con los pacientes que recibieron metformina como monoterapia, (RR 1,43 IC 95 % 0,89 a 2,3). Sin embargo la alta heterogeneidad del estimativo, y los amplios intervalos de confianza sugieren que debe hacerse un análisis individual para cada medicamento.

Con respecto al aumento de peso, los metaanálisis mixtos no mostraron al combinar las diferentes terapias un cambio significativo, con una diferencia de medias de 0,14 kg (IC 95 % -1,37-1,65).

Con respecto a los desenlaces que se consideraron críticos en esta pregunta, es decir mortalidad y frecuencia de complicaciones macro y microvasculares, no fueron reportados dado el tiempo de seguimiento de los estudios (máximo a 52 semanas -1 año-).

En la tabla 1 se presenta un resumen de la evidencia disponible sobre el impacto de la terapia combinada de segunda línea en los pacientes con falla terapéutica al manejo con metformina. En las siguientes secciones se presenta la información disponible para cada una de las combinaciones de medicamentos.

Tabla 1. Resumen de la evidencia disponible sobre el impacto de terapia combinada como adición de segundo medicamento frente a falla farmacológica con metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

| Referencia/ Tipo de estudio | Intervención | Desenlaces | Número de estudios | Tamaño del efecto (IC 95 %) |
|--|---|--|---------------------------|--|
| Phung. 2014 (67). MA | Terapia combinada de segunda línea vs. Monoterapia con metformina | HbA1c | 20 | DM -0,79 % (-0,90, -0,68) |
| | | Pacientes que alcanzan la meta de manejo (HbA1c menor a 7 %) | 10 | RR 2,56 % (1,99, 3,28) |
| | | Hipoglucemia | 19 | RR 1,43 (0,89, 2,3) |
| | | Cambio en el peso corporal % | 12 | DM 0,14 (-1,37, 1,65) |

Abreviaturas: MA: Metaanálisis, RSL: revisión sistemática de la literatura, RR: Riesgo relativo, DM: Diferencia de medias, HbA1c: hemoglobina glicosilada. *Terapia combinada de metformina con un segundo hipoglucemiante oral: sulfonilurea, tiazolidinedionas, inhibidores de DPP4.

5.5.4.2 Evidencia de la terapia combinada de sulfonilureas adicionado a metformina

El metaanálisis realizado por Phung 2010 (60), presenta la información disponible con respecto al impacto de la adición de sulfonilurea como segundo antidiabético al tratamiento con metformina para el manejo farmacológico en pacientes con diabetes tipo 2 en quienes no lograron el control glucémico con metformina como monoterapia sobre la HbA1c (< 7 %), tasa de hipoglucemia y peso, cabe mencionar que este estudio fue tomado como evidencia directa, evaluada con alta calidad metodológica. Específicamente incluyó 10 ECA en los que al menos 1 grupo recibió manejo con sulfonilureas.

Para el desenlace de control glucémico se reportó una disminución estadística y clínicamente significativa de la hemoglobina glicosilada de DM -0,79 % IC 95 % (-0,90, -0,68).

La revisión sistemática realizada por McInstosh, 2011 (62) evaluada con calidad metodología aceptable, reportó resultados similares a los presentados por Phung (60), esta revisión incluyó 3 estudios en los que se evaluaba la comparación directa de sulfonilureas como segunda línea adicionada a la metformina como monoterapia, reportando que hubo una disminución estadísticamente significativa de la hemoglobina glicosilada DM -0,80 % IC 95 % (-1,0, -0,59) con la adición de sulfonilureas al tratamiento con metformina como monoterapia.

Un metaanálisis realizado por Liu (58), 2012 reportó resultados similares por subgrupos a los publicados por McInstosh en cuanto a desenlaces de hemoglobina glicosilada.

5.5.4.2.1 Cambios en el peso asociado a la terapia combinada de sulfonilureas adicionado a metformina

En cuanto al desenlace de peso, el metaanálisis de Phung (59) reportó un aumento del peso en el grupo de sulfonilureas adicionada a metformina DM 1,99 kg IC 95 % (0,86, 3,12).

La revisión sistemática de McIntosh (62) reportó un aumento de peso DM 1,79 IC 95 % (1,29, 2,28) para el tratamiento con sulfonilureas adicionada a metformina.

5.5.4.2.2 Eventos adversos asociados a la terapia combinada de sulfonilureas adicionado a metformina

El metaanálisis de Zhang (68), brinda evidencia sobre la incidencia de efectos adversos asociados a la terapia combinada de metformina y sulfonilureas, y encontró que en el grupo de terapia combinada de sulfonilureas más metformina hay un aumento de la incidencia de eventos adversos relacionados con el sistema nervioso (mareos, ansiedad, insomnio, vértigo) RR 1,27 (IC 95 % 1,03, 1,57) $p < 0,05$, comparado con metformina como monoterapia. Se reportó una disminución estadísticamente significativa de todos los eventos gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos), en el grupo de terapia combinada RR 0,75 (IC 95 %: 0,67, 0,84) $p < 0,05$ comparada con el grupo de metformina como monoterapia. Se reportó una disminución en los episodios de diarrea (RR = 0,70, IC 95 %: 0,58, 0,86, $p < 0,05$) para la terapia combinada, así mismo se reportó una disminución en los episodios de

náuseas y vómitos (RR = 0,58, IC 95 % 0,42, 0,80, p < 0,05) comparado con metformina como monoterapia.

5.5.4.2.3 Complicaciones macro y microvasculares asociadas a la terapia combinada de sulfonilureas adicionado a metformina

La revisión sistemática de McIntosh (61) reportó que no existe evidencia directa disponible con respecto a complicaciones a largo plazo, complicaciones macrovasculares y calidad de vida, dado que la duración de los estudios no fue suficiente para determinar estos desenlaces.

5.5.4.2.4 Hipoglucemia (cualquier hipoglucemia o hipoglucemia severa) asociada a la terapia combinada de sulfonilureas adicionado a metformina

La revisión sistemática realizada por Phung, 2012 (62) evaluada con calidad metodológica alta, reportó un aumento significativo en el riesgo de hipoglucemia RR 2,63 (IC 95 % 0,76 a 9,13). De igual forma la revisión sistemática realizada por McIntosh (61), evaluada con calidad metodológica aceptable, reportó un aumento de riesgo de hipoglucemia OR 4,64 IC 95 % (1,27, 16,97) cuando se adicionó sulfonilureas al tratamiento de metformina como monoterapia. En ambos casos llama la atención los altos intervalos de confianza que sugieren, debe analizarse las diferentes moléculas de forma individual. Datos similares son presentados por Liu, 2012.

En la tabla 2 se presenta un resumen de la evidencia directa disponible sobre el impacto de la terapia combinada en pacientes con diabetes tipo 2 quienes fallaron al control glucémico con metformina como monoterapia.

Tabla 2. Resumen de la evidencia directa disponible sobre el impacto de la terapia combinada en pacientes con diabetes tipo 2 mal controlada con metformina como monoterapia

| Referencia/ Tipo de estudio | Intervención | Desenlaces | Número de estudios | Tamaño del efecto (IC 95 %) |
|--|--|--|---------------------------|---|
| Phung 2010 MA | Sulfonilureas + metformina comparado con metformina como monoterapia | HbA1c | 3 | DM -0,79 % IC95 % (-1,15, -0,43) |
| | | Hipoglucemia | 3 | RR 2,63 (IC 95 % 0,76 a 9,13). |
| | | Peso | 2 | DM 1,99 kg IC95 % (0,86, 3,12) |
| Zhang, 2013. MA. | Sulfonilureas + metformina comparado con metformina como monoterapia | Eventos adversos. Sistema nervioso* | 20 | RR 1,27 (IC 95 % 1,03, 1,57) P < 0,05 |
| | | Eventos adversos. Sistema gastrointestinal** | 20 | RR 0,75 (IC 95 %: 0,67, 0,84) P < 0,05 |

Abreviaturas: MA: Metaanálisis, RSL: revisión sistemática de la literatura, RR: Riesgo relativo, DM: Diferencia de medias, HbA1c: hemoglobina glicosilada *eventos adversos relacionados con el sistema nervioso (mareos, ansiedad, insomnio, vértigo) **eventos adversos relacionados con el sistema gastrointestinal (diarrea, náuseas, vómito, dispepsia etc.), *** cualquier antidiabético oral y/o insulina.

El metaanálisis realizado por Momani, 2014 (49), si bien no presenta información exclusivamente de la combinación de sulfonilureas con metformina, resulta de utilidad para entender el impacto de las sulfonilureas en los diferentes tipos de hipoglucemia (severa, global) y para definir grupos con mayor riesgo de presentarla. Dicho estudio fue evaluado con alta calidad metodológica, incluyó 91 estudios con más de 19.000 pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 el promedio de edades de los pacientes

incluidos fue de 56,9 años. La línea de base de los niveles de hemoglobina glicosilada fue de 8,4 %. Tiempo de seguimiento al tratamiento fue mayor de 12 semanas.

En cuanto al desenlace de hipoglucemia severa (definida como cualquier episodio de hipoglucemia que necesitó asistencia por un tercero) este estudio reportó un aumento del riesgo tres veces más en el grupo de sulfonilureas comparado con los otros antidiabéticos. La incidencia acumulada (proporción de pacientes con al menos un episodio) para hipoglucemia severa en pacientes tratados con sulfonilureas fue de 1,2 % (1,0-1,6).

Sin embargo para el riesgo de hipoglucemia (cualquier tipo de hipoglucemia) definida como hipoglucemia sintomática o por medición repetitiva de los niveles de glucosa independiente de los síntomas. Los datos presentados por este estudio reportaron que el riesgo para cualquier tipo de hipoglucemia en pacientes tratados con sulfonilureas fue de OR 3,69 (3,47-3,93) ($p < 0,001$). Sin embargo los autores de este estudio aclaran que la incidencia acumulativa del riesgo de cualquier hipoglucemia va de acuerdo a los criterios diagnósticos para hipoglucemia (tabla 4).

Este mismo estudio reportó que la incidencia de cualquier tipo de hipoglucemia fue mayor en pacientes de mayor edad, con mayor duración de la enfermedad, mayor índice de masa corporal, y bajos niveles de glucosa preprandial o HbA1c.

5.5.4.2.5 Mortalidad asociada a la terapia combinada de sulfonilureas adicionado a metformina

Según la evidencia disponible acerca del impacto del tratamiento combinado sobre el desenlace de mortalidad, el metaanálisis realizado por Forst 2013 evaluado con calidad metodológica aceptable, fue tomado como evidencia indirecta dado la comparación de los brazos del tratamiento incluía cualquier antidiabético oral que incluyera o no sulfonilureas, incluyó 19 estudios de cohorte y de casos y controles, con más de 550,000 pacientes diabéticos tipo 2. Tiempo de seguimiento al tratamiento mayor de 12 meses. Rango de edad de los pacientes entre 52 a 76 años. En este metaanálisis se evaluaron diferentes brazos los cuales incluía: tratamiento con sulfonilureas en combinación o como monoterapia comparado con cualquier medicamento antidiabético (sin incluir sulfonilureas); tratamiento con sulfonilureas como monoterapia + metformina como monoterapia.

Para el brazo de tratamiento con sulfonilureas en combinación o como monoterapia comparado con cualquier medicamento antidiabético, se encontró que en el grupo de pacientes con un tratamiento que incluía sulfonilureas presentaban mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa OR 1,92 (IC 95

% 1,48, 2,49) comparado con aquellos pacientes que no recibieron sulfonilureas. La mortalidad por causas cardiovasculares asociada al tratamiento antidiabético con sulfonilureas en combinación o como monoterapia reportó un aumento estadísticamente significativo del riesgo de mortalidad cardiovascular comparado con los demás antidiabéticos orales OR 2,72 (IC 95 %: 195, 3,79) (tabla 3).

Tabla 3. Resumen de la evidencia disponible sobre el impacto de la terapia combinada con sulfonilureas en pacientes con diabetes tipo 2 mal controlada con metformina como monoterapia

| Referencia/ Tipo de estudio | Intervención | Desenlaces | # de estudios | Tamaño del efecto (IC 95 %) |
|--------------------------------|--|--|---------------|--------------------------------------|
| Forst, 2013 MA | Sulfonilureas + metformina comparado con metformina como monoterapia | Mortalidad por cualquier causa | 20 | OR 1,92 (IC 95 % 1,48, 2,49) |
| | | Mortalidad por causas cardiovasculares | 20 | OR 2,72 (IC 95 %: 195, 3,79) |
| Monami, 2014. MA | Tratamiento con sulfonilureas comparado con placebo o cualquier antidiabético*** | Cualquier hipoglucemia | 70 | OR 3,69 (3,47-3,93) (p < 0,001) |
| | | Hipoglucemia severa | 69 | Incidencia Acumulada 1,2 % (1,0-1,6) |

Abreviaturas: MA: Metaanálisis, RSL: revisión sistemática de la literatura, RR: Riesgo relativo, DM: Diferencia de medias, HbA1c: hemoglobina glicosilada, ***antidiabéticos orales incluyendo insulina

5.5.4.2.6 Datos disponibles para cada molécula individualmente

El metaanálisis de Phung (59) incluye 3 estudios evaluando sulfonilurea adicionado a metformina contra este último medicamento en monoterapia posterior a falla en el control glucémico. El estudio de Charpentier (72) incluyó 372 pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 mal controlada con metformina como monoterapia, en este estudio se comparaba el impacto de adicionar glimepiride (1-6 mg/día) como segundo antidiabético a metformina (850 mg/día) sobre el control glucémico y riesgo de

hipoglucemia. El rango de edad de los pacientes incluidos estuvo entre 30 a 72 años. El tiempo de seguimiento al tratamiento fue más de 12 semanas. El estudio reportó para el desenlace de control glucémico, una disminución estadística y clínicamente significativa de la hemoglobina glicosilada para el grupo de terapia combinada de DM -1,09 % (IC 95 % 0,81, 1,27) comparada con metformina como monoterapia. Con respecto al riesgo de hipoglucemia Charpentier (72) reportó que para el grupo de terapia combinada se reportó un aumento significativo de hipoglucemia $p = 0,039$ (en el estudio no se presenta media, ni tampoco intervalos de confianza para riesgo de hipoglucemia).

No se reportaron datos acerca del impacto del tratamiento combinado sobre los desenlaces de complicaciones micro y macrovasculares, mortalidad, calidad de vida.

Un segundo estudio de Nauck (73) un ensayo clínico aleatorizado doble ciego con más de 1.000 pacientes también evaluó el uso de glimepiride adicionado a metformina y a liraglutide (análogo de GLP-1) comparado con placebo. En este estudio se reportó una disminución de la HbA1c similares a los reportados por Phung, sin embargo reporta que en el grupo de terapia combinada con glimepiride se presentó un aumento del peso de 1 kg.

El tercer estudio incluido por Phung (59) fue el de Feinglos (74), reporta resultados similares a los otros estudios en cuanto a los desenlaces de HbA1c y eso a pesar de un tiempo de seguimiento menor, sin embargo el tratamiento de este estudio incluyó glipizide y dado que este medicamento no está disponible en Colombia no fue incluido en nuestro análisis.

5.5.4.3 Evidencia global de la terapia combinada de inhibidores de la DPP4 adicionado a metformina

El metaanálisis desarrollado por Phung (59) evaluó la adición de la terapia con inhibidores de DPP4 en los paciente con falla terapéutica al manejo con metformina, posterior a la búsqueda y evaluación de calidad 3 estudios aportaron para los resultados de los meta-análisis al comparar los inhibidores de DPP4 con placebo como terapia de segunda línea, se mostró una reducción de los valores de HbA1c para el meta-análisis tradicional el porcentaje de cambio fue de $-0,79\%$ ($-0,94$ a $-0,63$), para los meta-análisis comparativos de tratamiento mixto fue de $0,78\%$; IC 95 %, $0,64\%$ - $0,93\%$), con respecto a la probabilidad de alcanzar las metas de HbA1c comparado con el placebo, se demostró un incremento de la tasa de éxito para alcanzar la meta el valor de RR fue $2,44\%$ ($1,78$ a $3,33$) para el meta-análisis tradicional y RR, $2,51\%$; IC 95 % $2,04$ - $3,22$) para los meta-análisis comparativos.

Tras el análisis de sensibilidad, no hubo ningún cambio significativo de los resultados reportados anteriormente con respecto a disminución de los valores de HbA1c cuando se excluyeron los estudios con una puntuación de calidad Jadad menos de 3: -0,77 % (-0,94 a -0,62).

Con respecto al riesgo de aumento de peso, 2 estudios aportaron al desarrollo del meta-análisis; no se demostró un incremento del peso corporal (WMD -0,14 kg; IC 95 %, -0,94 a 0,63 kg). El riesgo de hipoglucemia no tuvo diferencias estadísticamente significativas (RR, 0,63; IC 95 % 0,26-1,71).

Con respecto a la seguridad cardiovascular, no se encontraron estudios de uso concomitante con metformina, la revisión sistemática y meta-análisis desarrollada por Patil tuvo como objetivo evaluar la seguridad cardiovascular de los inhibidores de DPP4 como monoterapia comparado frente a otros hipoglucemiantes orales y placebo, 18 ensayos clínicos aleatorios fueron incluidos, para una muestra de 4.998 pacientes en el grupo de DPP4 y 3.546 en los grupos comparadores, se demostró una reducción en el RR para cualquier evento cardiovascular (muerte por causa cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal, síndrome coronario agudo, ACV o arritmias) de 0,48 (0,31 - 0,75, $p = 0,001$), el RR para infarto agudo de miocardio fue de 0,40 (0,18 - 0,88, $p = 0,02$). Los autores concluyeron que el meta-análisis daba evidencia sobre la seguridad cardiovascular del medicamento y posiblemente pero no de forma concluyente disminución del riesgo cardiovascular al compararlo como monoterapia con placebo y otros hipoglucemiantes orales.

Tabla 4. Resumen de la evidencia disponible sobre el impacto de la terapia combinada con inhibidores de DPP4 en pacientes con diabetes tipo 2 mal controlada con metformina como monoterapia

| Referencia/ Tipo de estudio | Intervención | Desenlaces | Número de estudios | Tamaño del efecto (IC 95 %) |
|--|--|---|---------------------------|---|
| Phung2014 | Inhibidor de DPP4 mas metformina vs. metformina como monoterapia | % de reducción de HbA1c | 3 | 0,78 %; IC 95 %, 0,64 %-0,93 % |
| | Inhibidor de DPP4 mas metformina vs. metformina como monoterapia | Tasa de éxito de alcanzar meta de HbA1c | 1 | RR, 2,51; IC 95 % 2,04-3,22 |
| | Inhibidor de DPP4 mas metformina vs. metformina como monoterapia | Incremento de peso | 1 | (WMD, -0,14 kg; IC 95 %, -0,94 a 0,63 kg) |
| | Inhibidor de DPP4 mas metformina vs. metformina como monoterapia | Riesgo de hipoglucemia | 2 | RR, 0,63; IC 95 % 0,26-1,71 |

Los estudios de Cai (50), Berhan (53) y Singh Franco (52) realizaron evaluación individual de los diferentes inhibidores de DPP4.

El metaanálisis desarrollado por Bennett (41) evaluó el impacto de los inhibidores de DPP4 en terapia combinada con metformina, las búsquedas fueron desarrolladas en abril de 2010 y el número de estudios incluidos fue menor al desarrollado por Phung (59).

Con respecto al riesgo cardiovascular se incluyó la revisión sistemática y meta-análisis desarrollada por Monami (49) cuyo objetivo fue evaluar la tasa de eventos cardiovasculares asociados con la terapia con inhibidores de DPP4, estos eventos fueron definidos como infarto agudo al miocardio, ACV y mortalidad de causa cardiovascular. La búsqueda se realizó en 2012 incluyendo ensayos clínicos aleatorios de al menos 24 semanas de duración. Se incluyeron 70 estudios (41.950 pacientes), se encontró una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores con un OR (MH) de 0,71 (0,59; 0,86), de infarto agudo de miocardio OR 0,64 (0,44; 0,94) y mortalidad de origen cardiovascular 0,60 (0,41; 0,88), no se encontró una reducción estadísticamente significativa para el desenlace ACV OR 0,77 (0,48; 1,24).

En la actualización se encontraron dos estudios publicados en 2013 el desarrollado por Scirica (75), aleatorios 16.942 pacientes quienes tenían antecedentes o factores de riesgo cardiovascular a recibir saxagliptina vs. placebo por un tiempo de seguimiento de 2,1 años, se estableció un desenlace primario compuesto la presencia de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio y ACV. La distribución de los eventos fue de 7,3 % en el grupo de saxagliptina y de 7,2 % en el grupo placebo, HR 1,00; (IC 95 % 0,89 a 1,12; p = 0,99). Se consideró en este estudio, la terapia con inhibidores de DPP4 no aumentaba ni disminuía el riesgo de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio y ACV. El segundo estudio fue publicado en 2012 por White WB (76), el objetivo fue evaluar el riesgo de eventos cardiovasculares con alogliptina, se condujo un ensayo clínico de no inferioridad, aleatorios, doble ciego y se estableció como desenlace primario compuesto la presencia de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio y ACV. Fueron incluidos 5380 pacientes, el desenlace primario ocurrió en 305 (11,3 %) pacientes asignados al grupo de alogliptina y 316 (11,8 %) pacientes en el grupo placebo HR 0,96, se consideró no existía incremento ni disminución en el desenlace compuesto con alogliptina.

Los expertos aportaron como evidencia la revisión sistemática desarrollada por Wu (77) evaluada con alta calidad, cuyo objetivo fue evaluar la reducción de los niveles de glucemia y el desarrollo de desenlaces cardiovasculares, se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados controlados con al menos 24 semanas de seguimiento, se incluyeron 50 estudios con 55.141 pacientes, la búsqueda se actualizó hasta febrero de 2014. Los medicamentos evaluados fueron sitagliptina, saxagliptina, vidagliptina, linagliptina y alogliptina.

Con respecto a mortalidad por cualquier causa, dos estudios EXAMINE y SAVOR TIMI-53, contribuyeron en un 92 % al peso de los resultados, la evaluación de los inhibidores de DPP4 vs. medicamento comparador (metformina, tiazolinediona o sulfonilureas) no se encontraron

diferencias estadísticamente significativas N: 20,182 RR = 0,65, 95 % (CI 0,39-1,09, p = 0,10). Para la mortalidad de origen cardiovascular tampoco se demostraron diferencias RR: 0,97, (95 % CI 0,85 - 1,11, p = 0,70), el riesgo de síndrome coronario agudo no aumentó RR = 0,97, 95 % (CI 0,87-1,08, p = 0,59) y con respecto a accidente cerebro vascular no se mostró diferencias estadísticamente significativas RR = 0,98, 95 % (CI 0,81-1,18, p = 0,80).

Monami en 2014 (78) realizó una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de establecer la relación entre la terapia con inhibidores de la DPP4 y la presencia de falla cardíaca. Se incluyeron 84 ensayos clínicos aleatorios de al menos 24 semanas de seguimiento, se estableció que el riesgo de falla cardíaca aguda fue mayor en los pacientes tratados con inhibidores de la DPP4 comparados con placebo y comparaciones activas con un OR (MH): 1,19 (IC 95 % 1,03; 1,37); p: 0,015.

Se incluyó la revisión sistemática desarrollada por Li y cols. (79) cuyo objetivo fue evaluar el riesgo de pancreatitis asociado con el uso de inhibidores de la DPP4 se incluyeron ensayos aleatorios y no aleatorios con grupo control, cohortes prospectivas y retrospectivas y estudios de casos y controles. Fueron incluidos 60 estudios (55 ensayos aleatorizados controlados y 5 observacionales), no se encontró aumento del riesgo de pancreatitis 1,06 (0,46 a 2,45).

La presencia de cáncer fue reportada por el estudio SAVOR TIMI 53 (75), se documentaron 327 casos (3,9 %) en el grupo de saxagliptina y 362 (4,4) en el grupo placebo sin documentarse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p: 0,15). El estudio EXAMINE (76) no encontró diferencias en la incidencia de cáncer entre los grupos.

Con respecto a los desenlaces calidad de vida, adherencia y complicaciones microvasculares no se dispone de evidencia.

5.5.4.4 Evidencia de la adición de pioglitazona al manejo de pacientes que no alcanzaron metas de manejo con metformina

El estudio de Phung, previamente referenciado, incluye 8 estudios que evalúan el uso de tiazolidinedionas como terapia de segunda línea, asociadas al uso de metformina.

El metaanálisis tradicional de estos estudios mostro una reducción clínica y estadísticamente significativa en los valores de HbA1c, el cambio fue de -1.00 % (-1,62 a -0,38), para los análisis comparativos indirectos de -0,85 % (IC 95 %, -1,08, -0,66 %). Tras el análisis de sensibilidad, no

hubo ningún cambio significativo de los resultados reportados anteriormente con respecto a disminución de los valores de HbA1c cuando se excluyeron los estudios con una puntuación de calidad Jadad menos de 3: -0,88 (-1,14 a -0,66).

Cabe aclarar que solo 3 de estos estudios incluyeron pioglitazona como la tiazolidinediona utilizada (80-82), sin embargo todos mostraron reducciones de los valores de HbA1c similares a este estimativo global.

Con respecto a la probabilidad de alcanzar las metas de HbA1c comparado con el placebo, se demostró un incremento de la tasa de éxito para alcanzar la meta el valor de RR fue 1,69 (1,24 a 2,33) para el meta-análisis tradicional y RR, 2,71; IC 95 % 1,74-3,8) para los análisis comparativos.

Con respecto al riesgo de aumento de peso, los 2 estudios que administraron pioglitazona demostraron aumentos de peso de 1,5 a 2,3 kg en promedio.

El riesgo de hipoglucemia no tuvo cambios estadísticamente significativos al comparar con placebo (RR, 0,56 IC 95 % 0,19, 1,69).

Con respecto al riesgo de muerte, IAM, ECV y falla cardiaca, no hay datos específicos provenientes de estudios donde se adicione pioglitazona a metformina, por lo que se considera la misma evidencia indirecta que se presentó en la pregunta 4 proveniente del estudio de Lincoff (83), quien reporta que no existen diferencias en la incidencia de muerte (HR 0,92 IC 95 % 0,76-1,11), infarto agudo de miocardio (HR 0,81 IC 95 % 0,64-1,02), o ataque cerebrovascular (HR 0,80 IC 95 % 0,62-1,04). Reporto sin embargo un aumento significativo en la incidencia de falla cardiaca (HR 1,41 IC 95 % 1,14-1,76).

Tabla 5. Resumen de la evidencia disponible sobre el impacto de la terapia combinada de tiazolidinedionas y metformina, en pacientes con diabetes tipo 2 mal controlada con metformina como monoterapia

| Referencia/ Tipo de estudio | Intervención | Desenlaces | # de estudios | Tamaño del efecto (IC 95 %) |
|--------------------------------|--------------------------------|---|---------------|--------------------------------|
| Phung 2010 | Tiazolidinedionas + metformina | % de reducción de HbA1c | 3 | DM -1,00 % (-1,62 a -0,38) |
| | | Tasa de éxito de alcanzar meta de HbA1c | 1 | RR, 1,69 (1,24 a 2,33) |
| | | Incremento de peso | 1 | DM 2,30 kg (1,70 a 2,90) |
| | | Riesgo de hipoglucemia | 2 | RR 2,04 (0,50 a 8,23) |

Abreviaturas: DM: Diferencia de medias, RR: Riesgo relativo, HbA1c: Hemoglobina glicosilada

5.5.4.5 Evidencia de la terapia combinada de inhibidores de SGLT 2 adicionado a metformina

Un metaanálisis realizado por Zhang 2014 (84) evaluado con alta calidad metodológica, en que se evaluó el tratamiento combinado con inhibidores de SGLT 2 (dapagliflozin [DAPA], ipragliflozin [IPRA], canagliflozin [CANA], tofogliflozin [TOFO], empagliflozin [EMPA], y luseogliflozin [LUSEO]) adicionada a la terapia con metformina comparado con metformina + placebo, en pacientes diabéticos tipo 2 quienes no habían alcanzado un control glucémico adecuado. El tiempo de seguimiento fue mayor de 12 semanas. Este metaanálisis incluyó 7 estudios valorados con escala de Jadad, los cuales resultaron de buena calidad.

Este estudio reportó una disminución de la HbA1c entre las 12 a 24 semanas de DM -0,47 % (-0,66, -0,27); $p < 0,00001$; al año DM -0,37 % (-0,77, -0,03), $p = 0,07$ y después de 2 años DM -0,4 % (-1,09, -0,28); $p = 0,24$.

En cuanto al peso este estudio reportó una disminución del peso entre las 12 a 24 semanas de -2,28 kg (-2,67, -1,88); al año de -2,60 kg (-3,17, -2,03), y después de 2 años -3,03 kg (-3,90, -2,16).

Un segundo metaanálisis desarrollado por Sun 2014 (85) evaluado con alta calidad metodológica, evaluó el uso de dapagliflozina un inhibidor de SGLT 2 asociado al tratamiento con cualquier medicamento antidiabético, incluyó 12 ensayos clínicos aleatorizados de los cuales solo 6 estudios evaluaron la terapia combinada con dapagliflozina al tratamiento con metformina, incluyendo más de 700 pacientes en cada brazos de tratamiento. El tiempo de seguimiento fue más de 12 semanas. Los brazos del tratamiento incluyeron dapagliflozina 2,5, 5 y 10 mg/día + metformina 1500 mg/día o placebo + metformina.

Para el desenlace de control glucémico, el análisis realizado por Sun reportó una disminución de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) DM -0,47 % IC 95 % (-0,60, -0,34) a favor de la terapia combinada con dapagliflozina.

En cuanto al control del peso, este metaanálisis mostró una disminución del peso corporal DM -2,17 kg IC 95 % (-2,52. -1,82) a favor del tratamiento con dapagliflozina mas metformina.

Tabla 6. Resumen de la evidencia directa disponible sobre el impacto de la terapia combinada en pacientes con diabetes tipo 2 mal controlada con metformina como monoterapia

| Referencia/ Tipo de estudio | Intervención | Desenlaces | # de estudios | Tamaño del efecto (IC 95 %) |
|--------------------------------|---|------------|---------------|---|
| Zhang.2014 M-A | Terapia combinada con Inhibidores de SGLT 2 + metformina | HbA1c | 7 | DM -0,47 % (-0,66, -0,27)* p < 0,00001 |
| | | Peso | 7 | -2,28 kg (-2,67, -1,88)* |
| Sun2014 M-A | Dapagliflozina + metformina comparado con metformina o placebo. | HbA1c | 6 | DM -0,47 % IC 95 % (-0,60, -0,34) |
| | | Peso | 6 | -2,17 kg IC 95 % (-2,52. -1,82) |

Abreviaturas: MA: Metaanálisis, RSL: revisión sistemática de la literatura, RR: Riesgo relativo, DM: Diferencia de medias, HbA1c: hemoglobina glicosilada. *Datos reportados entre las 12 a 24 semanas.

5.5.4.5.1 Eventos adversos asociados a la terapia con inhibidores de SGLT2 mas metformina

El metaanálisis, publicado por Zhang, 2014, (84), incluyó 7 ensayos clínicos, el cual reportó la prevalencia de los efectos adversos de la terapia de combinada con inhibidores sgl-2 (dapagliflozin (DAPA), ipragliflozin (IPRA), canagliflozin (CANA), tofogliflozin (TOFO), empagliflozin (EMPA), y luseogliflozin (LUSEO)) + metformina en el grupo de tratamiento, y en el grupo control incluyó terapia con placebo + metformina, por lo cual se reportó que el porcentaje de eventos adversos en el brazo de tratamiento fue: náuseas 4,5 %, diarrea 6 %, infección vías urinarias 7 %, sospecha de infecciones genitales 2 % comparado con el grupo control: náuseas 2 %, diarrea 5 %, infección vías urinarias 4 %, sospecha de infecciones genitales 0,5 %.

Cinco estudios incluidos en el metaanálisis realizado por Sun, (86-90) evaluaron la adición de dapagliflozina al tratamiento con metformina cuando los pacientes con diabetes *mellitus* no habían alcanzado control glucémico con metformina como monoterapia. Dos ensayos clínicos aleatorizados realizados por Bailey 2010 y 2014 (86,87), en los cuales se incluyeron 546 pacientes con diabetes

mellitus tipo 2 con características demográficas similares, con un tiempo de seguimiento de 24 semanas para el estudio publicado en 2010 y un tiempo de 102 semanas para el estudio más reciente en 2013. El tratamiento con dapagliflozina de 2,5 mg/día, 5 mg/día y 10 mg/día comparado con metformina > 1,500 mg/día, reportaron hallazgos similares en cuanto a los desenlaces de eventos adversos, por ejemplo: se reportó que en el grupo con dapagliflozina de 10 mg/día presentó mayor número de eventos relacionados con infección del tracto urinario (más frecuente en hombres que en mujeres) para el grupo de dapagliflozina (13,3 %) comparado con placebo (8 %). Para el grupo con dapagliflozina 5 mg/día (8,8 %), y para el grupo de dapagliflozina 2,5 mg (8 %). Los signos y síntomas de vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales no transmitidas sexualmente fueron más frecuentes en los grupos con dapagliflozina (11,7 % a 14,6 %) comparado con placebo (5,1 %).

Dentro de otros eventos adversos relacionados, la alteración en la función renal fue reportada en 14 eventos en el grupo de dapagliflozina asociados al aumento de la creatinina.

La hipoglucemia fue reportada para el grupo con placebo 5,8 %, para el grupo con dapagliflozina 2,5 mg/día 3,6 %, para el grupo con dapagliflozina 5 mg/día 5,1 % y para el grupo con dapagliflozina 10 mg/día 5,2 %, lo que sugiere que no hay cambios clínicamente significativos. No se reportaron episodios de hipoglucemia severa.

Bolinder publicó dos ensayos clínicos aleatorizados doble ciego, multicéntricos en los cuales se incluyeron 182 pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 con características demográficas similares, con un tiempo de seguimiento de 24 semanas para el estudio publicado en 2012 (89) y de 102 semanas para el estudio de 2014 (88). El tratamiento con dapagliflozina incluía dosis de 10 mg/día + metformina comparado con placebo.

Los eventos adversos presentados por Bolinder difieren de los presentados por Bailey, dado que el análisis de Bolinder la frecuencia de signos y síntomas sugestivos de infecciones urinarias fueron de 7,7 % para el grupo placebo y 6,6 % para el grupo con dapagliflozina 10 mg/día. La disminución de la función renal evaluada por creatinina se reportó en un 1,1 % y 3,3 % para el grupo con placebo y con dapagliflozina 10 mg/día respectivamente.

Las fracturas fueron reportadas en un 1,1 % para ambos grupos. En cuanto a otros eventos adversos como malignidad en este estudio se reportó un 2,2 % para ambos grupos.

Ljunggren 2012 (90) publicó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, el tratamiento incluía dapagliflozina 10 mg/día + metformina, con un tiempo de seguimiento de 50 semanas reportó acerca de los eventos adversos que no se presentaron diferencias significativas entre los grupos para densidad mineral ósea ni tampoco para marcadores de formación y reabsorción del hueso. En este estudio no se reportaron eventos de fractura.

No hay evidencia del impacto de la terapia combinada con dapagliflozina más metformina sobre complicaciones micro y macrovasculares, calidad de vida, dado que este medicamento nuevo en el mercado y aun no se tiene estudios con un periodo de seguimiento mayor en los que se evalúen estos desenlaces.

5.5.4.6 Evidencia global de la terapia combinada de agonistas GLP - 1 adicionado a metformina

El metaanálisis de Zintzaras, 2014 (48), evaluado con calidad metodológica aceptable, incluyó 277 estudios con más 110,000 pacientes, con un periodo de seguimiento de 5 meses a 9 años, la línea de base de la hemoglobina glicosilada al inicio del estudio se presentó en un rango de 7,9 -9,3 %. El estudio incluyó 8 brazos de tratamiento con antidiabéticos orales más metformina (GLP-1 + metformina, DDP-4 + metformina, sulfonilureas + metformina, colesevelan + metformina, tiazolidinedionas + metformina, meglitinide + metformina, inhibidores alfa-glucosidasa + metformina, y rosiglitazona como mono terapia).

Para la terapia combinada con agonistas GLP-1 más metformina, no se reportó un aumento y/o disminución del riesgo de hipoglucemia con resultados muy imprecisos OR 0,54 IC 95 % (0,08, 3,48).

Para el control glucémico este metaanálisis reportó beneficio de la terapia combinada con GLP-1 más metformina demostrando una mayor probabilidad de alcanzar las metas de manejo (HbA1c < 7 %), OR 11.07 (IC 95 % 3,42-35,88).

5.5.5 Calidad del conjunto de la evidencia

En la tabla 7 se presenta el resumen de la evaluación de la calidad de la evidencia incluida para cada una de las intervenciones y los desenlaces, y sobre la cual se elabora la recomendación. El perfil completo de evaluación de calidad se presenta en el anexo 4.

Tabla 7. Calidad de la evidencia para la recomendación sobre terapia combinada como manejo inicial (anexo 4)

| Intervención y tipo de prevención | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|---|--|--------------------------------|
| Tratamiento con terapia combinada posterior a falla con monoterapia (Metformina + Sulfonilureas) | Hipoglucemia | ⊕⊕⊕⊕ Muy baja |
| | Mortalidad | ⊕⊕⊕⊕ Moderada |
| | Efectos adversos - Sistema nervioso central- | ⊕⊕⊕⊕ Baja |
| Tratamiento con terapia combinada posterior a falla con monoterapia (Metformina + Inhibidor de la DPP4) | HbA1c | ⊕⊕⊕⊕ Moderada |
| | Hipoglucemia | ⊕⊕⊕⊕ Moderada |
| | Peso | ⊕⊕⊕⊕ Moderada |
| Tratamiento con terapia combinada posterior a falla con monoterapia (Metformina + Pioglitazona) | HbA1c | ⊕⊕⊕⊕ Moderada |
| | Hipoglucemia | ⊕⊕⊕⊕ Moderada |
| | Peso | ⊕⊕⊕⊕ Moderada |
| Tratamiento con terapia combinada posterior a falla con monoterapia (Metformina + SGLT-2) | HbA1c | ⊕⊕⊕⊕ Moderada |
| | Peso | ⊕⊕⊕⊕ Alta |

5.5.6 Formulación de las recomendaciones

5.5.6.1 De la evidencia a las recomendaciones

5.5.6.1.1 Discusión de la evidencia

La revisión de la evidencia con respecto a la terapia de segunda línea en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 sin respuesta al manejo con dosis altas de metformina, mostro que las diferentes opciones terapéuticas (sulfonilureas, glinidas, tiazolinedionas, inhibidores de DPP4 e inhibidores de

SGLT2) al ser combinadas con metformina muestran un adecuado perfil en términos de efectividad, la diferencia entre las terapias combinadas radica de forma primordial en el perfil de eventos adversos y la seguridad en términos de hipoglucemia, patología cardiovascular, pancreatitis entre otros.

Con respecto a la HbA1c dos desenlaces de efectividad fueron evaluados, uno corresponde a la disminución en porcentaje del valor de la HbA1c 0,79 % (diferencia de medias -0,79 % IC 95 % -0,90 a -0,68 %), el otro hace referencia a la capacidad de alcanzar la meta de HbA1c inferior a 7 % (riesgo relativo 2,56 % IC 95 % 1,99 a 3,28), los medicamentos previamente mencionados fueron igual de efectivos en alcanzar estos objetivos, pero con respecto al aumento de peso, terapias como las sulfonilureas, glinidas y tiazolinedionas se encontró un aumento comparado con los inhibidores de DPP4 en los cuales existe una reducción.

La hipoglucemia importante marcador de seguridad, fue un evento adverso reportado de forma predominante en las sulfonilureas comparado con los inhibidores de DPP4 o las tiazolinedionas en las que no se produce de forma significativa este evento.

Teniendo en cuenta las opciones farmacológicas disponibles en nuestro medio, se consideró como primera elección en terapia de segunda línea combinado con metformina el uso de inhibidores de DPP4 teniendo en cuenta este grupo farmacológico contaba con el mejor perfil de efectividad y seguridad.

Como segunda opción se consideró el manejo con inhibidores de SGLT2 los estudios disponibles en la actualidad no aportan suficiente información para preferir esta terapia sobre los inhibidores de DPP4, así mismo en la actualidad no se dispone de información con respecto a costos.

Se tomó en consideración la evidencia que sugiere aumento del riesgo de falla cardiaca, riesgo de fracturas y de cáncer de vejiga asociado al uso de pioglitazona para la generación de la recomendación. Con respecto a las sulfonilureas la terapia combinada con esta terapia se asoció con aumento estadística y clínicamente significativo del riesgo de hipoglucemia, siendo mayor cuando la combinación incluye glibenclamida, que cuando se combina con glimepiride o glicazide.

Con respecto a los análogos de GLP1 estos mostraron tener un efecto importante sobre la reducción de los valores de HbA1c, sin embargo tienen un costo elevado que no justifica el uso como terapia de

primera línea. Sin embargo en pacientes con obesidad, que no han logrado una reducción de peso con el tratamiento farmacológico y los cambios en el estilo de vida, se consideran una opción aceptable.

5.5.6.1.2 Balance de beneficios y riesgos

Se consideró que los beneficios de la adición de un segundo antidiabético oral, como terapia combinada, en pacientes quienes no hayan alcanzado control glucémico con la monoterapia con metformina es una intervención efectiva, la cual deberá implementarse de forma individualizada, teniendo en cuenta el perfil de riesgo en cada paciente según sus antecedentes o factores de riesgo, por lo que las recomendaciones deben ser a favor de su uso.

Con respecto a los riesgos, se presenta a continuación una evaluación discriminada para cada grupo farmacológico:

Para el caso de los inhibidores de DPP4

En algunos estudios, se insinúa sin estar claramente demostrado, la asociación de los inhibidores de DPP4 con falla cardiaca, especialmente con saxagliptina, sin embargo no hay suficiente evidencia que demuestre esto. Por lo cual se considera dado que no hay información que apoye esto hasta el momento, en pacientes con falla cardiaca no se contraindica el uso de DPP4, pero debe hacerse un seguimiento estrecho, especialmente seguimiento clínico y en caso de encontrar alteraciones se debe suspender.

Dado el perfil de efectos adversos de las tiazolidinedionas, especialmente riesgo de fracturas (1 de 50 pacientes), falla cardiaca (1 de 30 pacientes) y cáncer de vejiga (1 de 1000pacientes), no se recomienda el uso de las tiazolidinedionas

En cuanto a las sulfonilureas, dado el riesgo principal de hipoglucemia, todos los pacientes que reciben esta terapia, deben recibir instrucciones y educación para reconocer de forma temprana y tratar estos episodios. Adicionalmente hay que tener en cuenta que entre mayor edad, hay mayor riesgo de presentar el efecto adverso, por lo cual se debe individualizar el riesgo en el momento de escoger que sulfonilurea prescribir. Se llega a un consenso que los pacientes mayores de 65 años debe evitarse la glibenclamida y preferir las otras sulfonilureas (glimepirida y gliclazida) y en mayores de 65 años cualquiera de las mencionadas anteriormente.

5.5.6.1.3 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Durante la reunión de formulación de recomendaciones los representantes de pacientes manifestaron que preferían un antidiabético oral combinado en una sola tableta, dado que esta estrategia mejora la adherencia al tratamiento y la calidad de vida, al disminuir el número de tabletas tomadas durante el día.


Adicionalmente se consideró la necesidad de recibir información adicional por cualquier medio de divulgación en los que se detalle los efectos adversos de cada medicamento, para así tomar decisiones informadas acerca del tratamiento farmacológico, en conjunto con el profesional de la salud tratante.

Durante la reunión los representantes de los pacientes manifestaron el temor acerca de los eventos adversos mayores que impacten en los desenlaces duros a largo plazo, como falla cardíaca o cáncer, mientras es menos importante para ellos el riesgo de presentar hipoglucemia o ganancia de peso a pesar que esto afecte la calidad de vida.

5.5.6.1.4 Implicaciones sobre los recursos


Dentro del Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano, las sulfonilureas, diferentes a glibenclamida, los inhibidores de DPP-4 y las tiazolidinedionas son alternativas costo efectivas como segundo antidiabético, en adición a la metformina, para pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 que no alcanzaron las metas de control y no de las que no se conoce un riesgo adicional de sufrir complicaciones relacionadas a los efectos adversos de los medicamentos. La evaluación económica completa de esta pregunta clínica se puede ampliar en el capítulo 7 de la presente guía.

5.5.7 Recomendaciones

15. En los pacientes con DMT2 que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina como monoterapia (HbA1c > 7 %), se recomienda adicionar un segundo antidiabético oral. 


Recomendación fuerte a favor.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

16. En los pacientes con DMT2 que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina como monoterapia (HbA1c > 7 %), se recomienda, como primera opción, adicionar un inhibidor DPP-4. 


Recomendación fuerte a favor.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

17. En los pacientes con DMT2 que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina como monoterapia (HbA1c > 7 %), se sugiere adicionar inhibidor SGLT2 como alternativa al iDPP-4. 


Recomendación débil a favor.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

18. En los pacientes con DMT2 que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina como monoterapia (HbA1c > 7 %), se sugiere agregar una sulfonilureas que tenga bajo riesgo de hipoglucemia (glimepirida, glicazida) cuando no se hallen disponibles o estén contraindicados los iDPP-4 y los iSGLT2 


Recomendación débil a favor.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

19. Se sugiere *no adicionar* glibenclamida al manejo de los pacientes con DMT2 que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina, por el alto riesgo de hipoglucemia. 


Recomendación débil en contra.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

20. Se sugiere **NO** adicionar tiazolidinedionas al manejo de los pacientes con DMT2 que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina por el mayor riesgo de edema, falla cardiaca y fracturas con esta terapia. 

Recomendación débil en contra.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

21. Se sugiere la adición de un agonista de GLP-1 al manejo de los pacientes con DMT2 que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina por el potencial beneficio sobre la reducción de peso. 

Recomendación fuerte a favor.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA

- Siempre que se detecte una falla en el logro de las metas terapéuticas con los fármacos, se deben revisar e intensificar también los cambios del estilo de vida hasta donde sea posible.
- La intensificación de los cambios en el estilo de vida debe incluir una pérdida de significativa de peso. Al respecto, se debe tener en cuenta que las sulfonilureas y las tiazolidinedionas lo incrementan, los inhibidores DPP4 no lo modifican, la metformina puede bajarlo y los inhibidores SGLT2 lo reducen al igual que los agonistas del receptor de GLP1.
- Se debe brindar educación desde el inicio a los pacientes que requieran sulfonilureas con el fin de prevenir, detectar y tratar oportunamente los episodios de hipoglucemia.
- Si se presentan hipoglucemias con la adición de sulfonilureas, se debe considerar el cambio a medicamentos que no causen hipoglucemia.
- La adición de un agonista del receptor de GLP-1 requiere educar al paciente en el uso de la inyección subcutánea y la titulación de la dosis que debe incrementarse gradualmente para minimizar los efectos gastrointestinales como la náusea y el vómito.
- Cuando el paciente se encuentra muy sintomático y clínicamente inestable, con pérdida aguda de peso, signos de deshidratación, evidencia de cetosis y glucemias muy elevadas, se recomienda agregar insulina

5.5.7.1. Recomendaciones de investigación

Se requieren estudios de costo-efectividad en nuestro medio para la terapia con agonistas de GLP-1.

REFERENCIAS

1. De Diabetes AL. Guías ALAD 2013 para el Diagnóstico y Manejo de la Diabetes *Mellitus* tipo 2 con Medicina basada en Evidencia. Rev ALAD. 2013;
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. junio de 2012; 35 (6): 1364-79.
3. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM. Review *Annals of Internal Medicine* Comparative Effectiveness and Safety of Medications for Type 2 Diabetes : An Update Including New Drugs and 2-Drug Combinations. 2010; (11).
4. Gross JL, Kramer CK, Leita CB. Review *Annals of Internal Medicine* Effect of Antihyperglycemic Agents Added to Metformin and a Sulfonylurea on Glycemic Control and Weight Gain in Type 2 Diabetes: A Network Meta-analysis. 1950;
5. Canadian diabetes Association 2013. Clinical Practice Guideline For the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2013;
6. Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron M a. PRESERVE-beta: two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care*. septiembre de 2005; 28 (9): 2093-9.
7. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2013. *Diabetes Care*. 1 de enero de 2013; 36 (Supplement 1): S11-66.
8. Kahn SE, Haffner SM, Heise M a, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. diciembre de 2006; 355 (23): 2427-43.
9. Dormandy J a, Charbonnel B, Eckland DJ a, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspectivepioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. octubre de 2005; 366 (9493): 1279-89.
10. Drucker DJ, Nauck M a. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. noviembre de 2006; 368 (9548): 1696-705.
11. Handelsman Y, Mechanick JI, Dagogo-jack S, Davidson JA. AACE Guidelines. American Association of clinical endocrinologist medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes *mellitus* comprehensive care plan. *Diabetes Care*. 2011; 1-53.
12. Michigan Quality Improvement Consortium Guideline. Management of Diabetes *Mellitus*. Management of Diabetes *Mellitus*. 2013; 36 (January): 2013.

13. Funnell MM, Brown TL, Childs BP, Haas LB, Hoseney GM, Jensen B, et al. National standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care*. enero de 2012; 35 Suppl 1: S101-8.
14. Sherifali D, Fitzpatrick-lewis D, Peirson L, Ciliska D, Pottie K, Dunfield L, et al. Screening for Type 2 Diabetes in Adults. *CMAJ*. 2012;
15. Riethof M, Pl F, Lindvall B, Michels R, Connor OP, Redmon B, et al. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes *Mellitus* in Adults How to cite this document : Copies of this ICSI Health Care Guideline may be distributed by any organization to the organization ' s Health Care Guideline : Diagnosis and Management of Type 2. ICSI.2012; (April).
16. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes *Mellitus*. *Clin Chem*. 1 de marzo de 2002; 48 (3): 436-72.
17. Colagiuri S, Davies D, Girgis S CR. National Evidence Based Guideline for Case Detection and Diagnosis of Type 2 Diabetes. Diabetes Australia and the NHMRC C 2009., editor. AUSTRALIA; 2009.
18. Instituto de Salud Carlos III M de C e I, Spain and Institute for Diabetes in Old People (IDOP) U. European Diabetes Working Party for Older People 2011 Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes *Mellitus* (EDWPOP). 2011; 37 (3).
19. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008.
20. Recommendation D E Bonne Pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. 2013;
21. A.J. Scheen CM. RECOMMANDATIONS 2012 EN DIABÉTOLOGIE Prise en charge de l ' hyperglycémie dans le diabète de type 2 : une approche centrée sur le patient. 2012; (1): 623-31.
22. Ministry of Health of Malasya. Clinical Practice Guidelines on Management of type 2 Diabetes *Mellitus*. 4th Edition. 2009;
23. Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes *mellitus*: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 7 de febrero de 2012; 156 (3): 218-31.
24. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).CADTH Optimal Therapy Report. Optimal Therapy Recommendations for the Prescribing and Use of Second-Line Therapy for Patients with Diabetes Inadequately Controlled on Metformin. 2010; (August).
25. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes.A Clinical Impact Assessment.2010; (May).

26. Menéndez, Sara Artola, Rubio, Lourdes Barutell, Badorrey, Belén Benito, Barrera, Francisco Carramiñana, Fernández, Lourdes Carrillo, Samper, José Manuel Comas, Espino JD, Loiola, Patxi Ezkurra, Nadal, Josep Franch, Madueño, Manuel Ferreiro, Soidan, Javier García, González, Rosario Iglesias, deSuárez, César Lozano, González, Esmeralda Martín, Manzano, José Luis Martín, Candela, Juan Martínez, Moreno, Ana Moreno, García, Ser V. Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la RedGDPS.
27. Gil-Velázquez, L. Sil-Acosta, M Aguilar-Sánchez L. Practice guideline. Diagnosis and treatment of type 2 diabetes *mellitus*. Rev Med InstMexSeguroSoc 2013; 51 (1): 1104-19. 2013; 51 (1).
28. México: Secretaría de Salud 2008. Guía de Practica Clínica. Diagnóstico, metas de control ambulatorio y referencia oportuna de la Diabetes *mellitus* tipo 2 en el primer nivel de atención.
29. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer M-J, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. enero de 2007; 28 (1): 88-136.
30. Kasama K, Mui W, Lee WJ, Lakdawala M, Naitoh T, Seki Y, et al. IFSO-APC consensus statements 2011. Obes Surg. mayo de 2012; 22 (5): 677-84.
31. MINISTERIO DE SALUD. GUÍA CLÍNICA DIABETES *MELLITUS* 2 TIPO. SANTIAGO de chile: Minsal. GuiaClínica Diabetes *Mellitus* 2. 2010.
32. Working group of the Clinical Practice Guideline for type 2 Diabetes. Clinical Practice Guideline on type 2 Diabetes.
33. U.S. Preventive Services Task Force. Annals of Internal Medicine Services Task Force Recommendation Statement. 2008; 148 (11).
34. Czupryniak L. Guidelines for the management of type 2 diabetes: is ADA and EASD consensus more clinically relevant than the IDF recommendations? Diabetes Res ClinPract. Elsevier Ireland Ltd; diciembre de 2009; 86Suppl 1: S22-5.
35. Blonde L. Current antihyperglycemic treatment guidelines and algorithms for patients with type 2 diabetes *mellitus*. Am J Med. Elsevier Inc.; marzo de 2010; 123 (3 Suppl): S12-8.
36. Moses A. Indian insulin guidelines: a year later and the road ahead. J Assoc Physicians India. abril de 2011; 59 Suppl (april): 23-4.
37. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. AACE/ACE Consensus Statement Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes

- Mellitus* : An Algorithm for Glycemic Control AACE/ACE Glycemic Control Algorithm Cons. 2009; 15 (6).
38. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. enero de 2009; 32 (1): 193-203.
 39. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - -2013. *Diabetes Care*. enero de 2013; 36 Suppl 1 (October 2012): S11-66.
 40. SIGN 50: A guideline developer's handbook [Internet]. [citado 26 de mayo de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>
 41. Bennett W, Maruthur N. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-combinations. *Nat Inst Health*. 2013; 154 (9): 602-13.
 42. Bosetti C, Rosato V. Cancer Risk for Patients Using Thiazolidinediones for Type 2 Diabetes : *The oncologist*. 2013; 148-56.
 43. Colmers IN, Bowker SL, Johnson J a. Thiazolidinedione use and cancer incidence in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab*. Elsevier Masson SAS; diciembre de 2012; 38 (6): 475-84.
 44. Colmers I N, Bowker S L. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes : a meta-analysis. *CMAJ*. 2012; 184 (March): 675-83.
 45. Ferwana M, Firwana B, Hasan R, Al-Mallah MH, Kim S, Montori VM, et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer: a meta-analysis of controlled studies. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. septiembre de 2013; 30 (9): 1026-32.
 46. Zhu Z, Shen Z, Lu Y, Zhong S, Xu C. Increased risk of bladder cancer with pioglitazone therapy in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res ClinPract*. Elsevier Ireland Ltd; octubre de 2012; 98 (1): 159-63.
 47. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess Winch Engl*. julio de 2010; 14 (36): 1-248.
 48. Forst T, Hanefeld M, Jacob S, Moeser G, Schwenk G, Pfützner A, et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes VascDis Res Off J Int Soc Diabetes Vasc Dis*. julio de 2013; 10 (4): 302-14.

49. Monami M, Dicembrini I, Kundisova L, Zannoni S, Nreu B, Mannucci E. A meta-analysis of the hypoglycaemic risk in randomized controlled trials with sulphonylureas in patients with type 2 diabetes. *Diabetes ObesMetab.* 2014; 833-40.
50. Cai L, Cai Y, Lu ZJ, Zhang Y, Liu P. The efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Pharm Ther.* agosto de 2012; 37 (4): 386-98.
51. Shyangdan DS, Royle P. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes *mellitus* (Review). *Cochrane Collab.* 2013; (10).
52. Singh-Franco D, McLaughlin-Middlekauff J, Elrod S, Harrington C. The effect of linagliptin on glycaemic control and tolerability in patients with type 2 diabetes *mellitus*: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes ObesMetab.* agosto de 2012; 14 (8): 694-708.
53. Berhan A, Berhan Y. Efficacy of alogliptin in type 2 diabetes treatment: a meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. *BMC EndocrDisord.* BMC Endocrine Disorders; enero de 2013; 13 (1): 9.
54. Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, Maiorino MI, Chiodini P, Ceriello a, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of < 7 % in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes ObesMetab.* julio de 2011; 13 (7): 594-603.
55. Patil HR, Al Badarin FJ, Al Shami H a, Bhatti SK, Lavie CJ, Bell DSH, et al. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes *mellitus*. *Am J Cardiol.* Elsevier Inc.; 15 de septiembre de 2012; 110 (6): 826-33.
56. Richter B, Bergerhoff K, Lerch C. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes *mellitus* (Review). 2009; 4 (3).
57. Zintzaras E, Miligkos M, Ziakas P, Balk EM, Mademtzoglou D, Doxani C, et al. Assessment of the Relative Effectiveness and Tolerability of Treatments of Type 2 Diabetes *Mellitus*: A Network Meta-analysis. *ClinTher.* Elsevier; 7 de agosto de 2014; 1-11.
58. Liu S-C, Tu Y-K, Chien M-N, Chien K-L. 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 ObesMetab.* septiembre de 2012; 14 (9): 810-20.
59. Phung OSJ. Effect of Noninsulin Antidiabetic Drugs Added to Metformin Therapy on Glycemic Control, Weight Gain, and Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2014; 303 (14): 1410-8.
60. Zhang F, Xiang H, Fan Y, Ganchuluun T-A, Kong W, Ouyang Q, et al. The effects of sulphonylureas plus metformin on lipids, blood pressure, and adverse events in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine.* diciembre de 2013; 44 (3): 648-58.
61. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, Yu C, Ahuja T, Welton NJ, et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a

- systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med Peer-Rev Indep Open-Access J.* enero de 2011; 5 (1): e35-48.
62. Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, DeYoung MB, Darsow T, et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *ClinTher.* Elsevier Inc.; junio de 2012; 34 (6): 1247-58.e22.
 63. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes *mellitus* in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* enero de 2012; 344 (March): e1369.
 64. Poolsup N, Suksomboon N, Setwiwattanakul W. Efficacy of various antidiabetic agents as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes *mellitus*: systematic review and meta-analysis. *ISRN Endocrinol.* enero de 2012; 2012: 798146.
 65. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R. Use of metformin and vildagliptin for treatment of type 2 diabetes in the elderly. *Drug Des DevelTher.* 2014; 8: 811-8.
 66. Chawla S, Kaushik N, Singh NP, Ghosh RK, Saxena A. Effect of addition of either sitagliptin or pioglitazone in patients with uncontrolled type 2 diabetes *mellitus* on metformin: A randomized controlled trial. *J PharmacolPharmacother.* enero de 2013; 4 (1): 27-32.
 67. Panagoulas GS, Doupis J. Clinical utility in the treatment of type 2 diabetes with the saxagliptin/metformin fixed combination. *Patient Prefer Adherence.* 2014; 8: 227-36.
 68. Ptaszynska A, Johnsson KM, Parikh SJ, Bruin TWA de, Apanovitch AM, List JF. Safety Profile of Dapagliflozin for Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of Clinical Studies for Overall Safety and Rare Events. *Drug Saf.* 6 de agosto de 2014; 1-15.
 69. Kong y. Shing K. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* enero de 2011; 342: d1309.
 70. Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak SN. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes *mellitus*: systematic review and meta-analysis. *Diabetes ObesMetab.* mayo de 2014; 16 (5): 410-7.
 71. Zhang Y, Hu G, Yuan Z, Chen L. Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PloS One.* enero de 2012; 7 (8): e42551.
 72. Charpentier G, Fleury F, Kabir M, Vaur L, Halimi S. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* octubre de 2001; 18 (10): 828-34.
 73. NAUCK M. FRID A. Glimepiride, and Placebo, All in Combination The LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) -2 study. 2009; 0-6.

74. Feinglos M, Dailey G, Cefalu W, Osei K, Tayek J, Canovatchel W, et al. Effect on glycemic control of the addition of 2.5 mg glipizide GITS to metformin in patients with T2DM. *Diabetes Res ClinPract.mayo* de 2005; 68 (2): 167-75.
75. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes *mellitus*. *N Engl J Med*. 3 de octubre de 2013; 369 (14): 1317-26.
76. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 3 de octubre de 2013; 369 (14): 1327-35.
77. Wu S, Hopper I, Skiba M, Krum H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular outcomes: meta-analysis of randomized clinical trials with 55, 141 participants. *CardiovascTher*. agosto de 2014; 32 (4): 147-58.
78. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *NutrMetabCardiovasc Dis NMCD*. julio de 2014; 24 (7): 689-97.
79. Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes *mellitus*: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ*. 2014; 348: g2366.
80. Bolli G, Dotta F, Colin L, Minic B, Goodman M. Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes ObesMetab*. junio de 2009; 11 (6): 589-95.
81. Bolli G, Dotta F, Rochotte E, Cohen SE. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes ObesMetab*. enero de 2008; 10 (1): 82-90.
82. Matthews DR, Charbonnel BH, Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner G. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005; 21 (2): 167-74.
83. Lincoff A, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes *Mellitus*. *jama*. 2014; 298 (10): 1180-8.
84. Zhang Q, Dou J, Lu J. Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: Systematic review and meta-analyses. *Diabetes Res ClinPract*. Elsevier Ireland Ltd; septiembre de 2014; 105 (3): 313-21.

85. Sun Y-N, Zhou Y, Chen X, Che W-S, Leung S-W. The efficacy of dapagliflozin combined with hypoglycaemic drugs in treating type 2 diabetes *mellitus*: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. enero de 2014; 4 (4): e004619.
86. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield T a, List JF. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med*. BioMed Central Ltd; enero de 2013; 11 (1): 43.
87. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 26 de junio de 2010; 375 (9733): 2223-33.
88. Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, Wilding J, Langkilde a M, Sjöström CD, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes *mellitus* inadequately controlled on metformin. *Diabetes ObesMetab*. febrero de 2014; 16 (2): 159-69.
89. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes *mellitus* with inadequate glycaemic control on metformin. *J ClinEndocrinolMetab*. marzo de 2012; 97 (3): 1020-31.
90. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, Wilding J, Langkilde a M, Sjöström CD, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes *mellitus* on metformin. *Diabetes ObesMetab*. noviembre de 2012; 14 (11): 990-9.

5.6. MANEJO FARMACOLÓGICO CON UN TERCER ANTIDIABÉTICO ORAL CUANDO FALLA EL TRATAMIENTO INICIAL DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

5.6.1 Pregunta clínica 6

¿En pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y un segundo medicamento antidiabético y no han alcanzado metas de control, cuál antidiabético se considera indicado como adición al tratamiento (tercer antidiabético)?

Pregunta en formato PICO

| Población | Intervención | Comparación | Desenlaces |
|---|----------------------------------|--|---|
| Pacientes adultos con DM 2 que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y un segundo medicamento antidiabético y no han alcanzado metas de control | -Insulina basal (NPH O Análogos) | -Agonistas GLP1 -Tercer antidiabético oral (diferente al aceptado en la pregunta 5) | 1. Mortalidad 2. Complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) 3. Complicaciones macrovasculares (ACV, IAM, EAP) 4. HbA1c 5. Calidad de vida 6. Hipoglucemia 7. Ganancia de peso 8. Abandono (adherencia) |

5.6.2 Fundamentación

Según lo descrito acerca de la terapia en adultos con diabetes *mellitus* tipo 2 ésta se compone del proceso de educación a los pacientes, así como de la detección de complicaciones micro y macrovasculares, y tras ese objetivo, del manejo integral de la hiperglucemia. La FDA (Food and Drug Administration) ha aprobado 11 clases de medicamentos para el tratamiento de diabetes *mellitus* tipo 2 calculándose que un 14 % de pacientes usa combinaciones de antidiabéticos orales (ADO) con insulina y un 58 % combinaciones de ADO (cifras estadounidenses).

En la actualidad el cuerpo de expertos de entidades que incluyen la ADA (American Diabetes Association), EASD (European Association for the Study of Diabetes), AACE (American Association of Clinical Endocrinologist) y ACE (American College of Endocrinology), presenta algoritmos que integran el uso tanto de un segundo como de un tercer medicamento después del inicio del manejo con metformina en los casos en los que a pesar de ésta, no se obtienen las metas de la HbA1c. Éstos algoritmos se basan en la efectividad demostrada (midiendo desenlaces tales como mortalidad, complicaciones micro y macrovasculares, y calidad de vida) como en la seguridad de las diferentes combinaciones, sin embargo la claridad acerca de la monoterapia inicial con metformina no se ha hecho extensiva a la asociación subsecuente de otros tratamientos, justamente por los pocos estudios comparativos que los soportan, a pesar de lo que se presume, habrá un acuerdo cercano.

Se han posicionado los iDPP-4 como la mejor alternativa en términos de riesgo-beneficio como segundo medicamento a asociar después de no lograrse metas con metformina (sin desconocer la también clara efectividad de otros antidiabéticos orales). En caso de encontrarse niveles de HbA1c un punto porcentual por encima de las metas se debe indicar el uso de una tercera medicación.

Para la decisión acerca de ésta tercera línea terapéutica la ADA/EASD y la AACE/ACE, han integrado como parte fundamental de las decisiones, la individualización del paciente y lo concerniente al “perfil de riesgo” de las terapias y combinaciones, que incluyen no solamente su seguridad sino también su tolerabilidad, su capacidad para disminuir complicaciones de la enfermedad, las facilidades para su uso (con impacto secundario en calidad de vida) y su costo (igualmente el costo de las complicaciones, como la hipoglucemia).

Dentro del algoritmo propuesto por la ADA/EASD, la línea de medicamentos incluida como terapia adicional a la metformina ya asociada a otro antidiabético, la incluyen las sulfonilureas, tiazolidinedionas, agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1RA), iDPP-4 (en caso de no haberse utilizado como segunda línea) y la insulina (NPH, glargina y detemir), y es característica la aprobación de todos ellos —sin preferencia— entendiéndose así su similar efectividad para los objetivos de la terapia antidiabética, pero con consideraciones específicas con respecto a sus posibles efectos adversos.

La AACE/ACE por su parte incluye los medicamentos ya mencionados agregando la SGLT-2, los inhibidores de la alfa glicosidasa, el colesevelam y la bromocriptina de liberación rápida. Sin embargo en ésta última se establece un orden razonable para su inicio tomando en consideración predominantemente la aparición de efectos secundarios y el impacto de los mismos.

Es así como se plantea en ésta última estrategia el uso priorizado de los GLP-1RA, seguido de los iDPP4 si no se han iniciado o bien tiazolidinedionas, insulina (previando el riesgo de hipoglucemia), SGLT-2 (con respaldo único de 3 estudios y el riesgo aumentado de infección genitourinaria en la mujer).

Basados en las consideraciones de los entes expertos, el uso rutinario y eficaz de la insulina basal como tercer medicamento en triple terapia la hace la opción inicial considerando alternativamente el uso de los GLP-1RA. El uso de insulina NPH al acostarse ha demostrado ser efectivo. Los análogos de la insulina se consolidan como una buena opción entendiendo su reducción en el desarrollo de hipoglucemia comparativamente con NPH (aunque con evidencia de incremento de peso para el caso de detemir, no así para glargina).

Es razonable el uso de los GLP-1RA (exenatide y liraglutide) como elección alternativa a la insulina en triple terapia teniendo en cuenta su perfil de efectividad y seguridad. Es así como la primera se ve fundamentada en descenso en los niveles de hemoglobina glicosilada de 0,4 al 1,6 %.

Así mismo en su beneficio agregado en disminución de peso y sus efectos extraglicémicos que incluyen la disminución de cifras de presión sistodiastólica, reducción de la grasa hepática y asimismo de los triglicéridos plasmáticos.

5.6.3 Protocolo de revisión de la literatura

| Alcance y objetivo de la recomendación | |
|---|--|
| Objetivo de la recomendación | Definir cuando está indicado adicionar un tercer antidiabético al manejo farmacológico en pacientes con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 en quienes no hayan alcanzado el control glucémico con metformina y un segundo antidiabético para obtener un control glucémico adecuado. |
| Aspecto clínico | Manejo farmacológico. |
| Usuarios | Médicos generales, especialistas y profesionales de la salud vinculados en el ámbito asistencial en la atención de pacientes con diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> 2 en los diferentes niveles de atención. |
| Escenario | Niveles de baja, mediana y alta complejidad de atención en salud en Colombia. |

| | |
|-----------------------------------|---|
| Población blanco | Adultos en Colombia, mayores de 18 años con diagnóstico reciente de diabetes <i>mellitus 2</i> . |
| Alternativas identificadas | <p>Intervención:</p> <p>Insulina, tiazolidenedionas, péptidos similares al glucagón -1 (GLP1), inhibidores de dipeptidil peptidasa (DPP4)</p> <p>Comparación:</p> <p>Placebo</p> <p>Insulina</p> |
| Desenlaces críticos e importantes | <p>Críticos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mortalidad 2. Complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) 3. Complicaciones macrovasculares (ACV, IAM, EAP) 4. Ganancia de peso 5. Abandono (adherencia) 6. Hipoglucemia <p>Importantes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. HbA1c 2. Calidad de vida |

Al hacer una actualización en la búsqueda de experimentos clínicos que respondan a la presente pregunta, y que hayan sido publicados después de la fecha de última búsqueda de la revisión sistemática de Gross, no encontramos ningún experimento publicado en este lapso de tiempo, que respondiera la actual pregunta.

5.6.4 Resumen de hallazgos

5.6.4.1. Evidencia directa. Cambio en los niveles de HbA1c.

Dos revisiones sistemáticas evaluaron el efecto sobre los niveles de HbA1c, peso corporal y presencia de episodios de hipoglucemia con la adición de un tercer medicamento, sumado a glibenclamida y metformina. La revisión sistemática de Gross (32), actualizada más recientemente, incluyó información de 18 estudios (n = 4535 pacientes) publicados entre 1998 y 2009 con una duración

entre 24 a 52 semanas. El tiempo promedio de evolución de diabetes fue de 8,9 años (8,1-13,6 años). El promedio de HbA1c basal de los pacientes incluidos fue de 8,8 % (7,5 a 10,6 %). El promedio de índice de masa corporal fue de 28,8 kg/m² (24-34,2 kg/m²). Dos estudios (36,37) compararon contra placebo el agregar insulina a la terapia con glibenclamida y metformina; tres estudios (38-40) compararon contra placebo el agregar tiazolidinedionas a la terapia con glibenclamida y metformina; dos estudios (36,41) compararon contra placebo el agregar agonistas de GLP-1 a la terapia con glibenclamida y metformina; un estudio (42) comparó contra placebo el agregar un inhibidor de DPP4 (sitagliptina) a la terapia con glibenclamida y metformina. En la revisión sistemática de Gross también se incluyeron estudios (43-47) que analizaran el impacto sobre niveles de HbA1c, peso corporal y eventos de hipoglucemia al agregar tiazolidinedionas vs. insulina a la terapia con glibenclamida y metformina; así mismo tres estudios (48-50) analizaron el impacto sobre los mismos tres desenlaces al agregar agonistas de GLP-1 vs. insulina a la terapia con glibenclamida y metformina. Al analizar los resultados en cuanto a disminución de los niveles de HbA1c encontramos que al comparar contra placebo, la asociación de tiazolidinedionas al tratamiento con glibenclamida y metformina es el tipo de combinación que mayor disminución produce en la HgAC, seguido de los agonistas GLP-1, los inhibidores de DPP4 y la insulina, siendo todos los resultados estadísticamente significativos.

Al comparar el uso de tiazolidinedionas vs. insulina, en el contexto de pacientes diabéticos que reciben metformina y glibenclamida de base, encontramos que las tiazolidinedionas disminuyen menos los niveles de HbA1c comparado con insulina (diferencia estadísticamente significativa). En el caso de los agonistas GLP-1 también se encontró una menor disminución en los niveles de HbA1c, pero este cambio no fue estadísticamente significativo.

El metaanálisis de Gross realizó además de las comparaciones directas previamente descritas, comparaciones en red (*network* metaanálisis) entre los diferentes medicamentos como tercer antidiabético. En estas comparaciones en red, se encontró que ninguno de los medicamentos analizados (agonistas GLP-1, tiazolidinedionas, inhibidores de DPP4 e insulina) genera una disminución estadísticamente significativa de los niveles de HbA1c al ser comparados entre sí.

5.6.4.1.2. Cambio en el peso corporal.

En cuanto al cambio en el peso corporal, los agonistas de GLP-1 mostraron una disminución de peso en los pacientes, pero esta no fue estadísticamente significativa, mientras que para el caso de las tiazolidinedionas se evidenció aumento en el peso corporal, pero tampoco fue significativo desde el punto de vista estadístico. Para el caso de la insulina se encontró aumento de peso, siendo este

medicamento el único que mostró una diferencia estadísticamente significativa. Para los inhibidores DPP4 solo se cuenta con información de un estudio en el cual no se tuvo en cuenta el peso corporal de los pacientes.

Al comparar el uso de tiazolidinedionas vs. insulina, en el contexto de pacientes diabéticos que reciben metformina y glibenclamida de base, encontramos un aumento en el peso corporal en los pacientes que recibieron tiazolidinedionas comparado con los que recibieron insulina. En el caso de los agonistas GLP-1 se encontró el efecto opuesto con una disminución en el peso corporal. Los cambios en el peso en diferentes sentidos para ambos medicamentos fueron estadísticamente significativos.

El metaanálisis de Gross (32) realizó además de las comparaciones directas previamente descritas, comparaciones en red (*network* metaanálisis), entre los diferentes medicamentos como tercer antidiabético. En estas comparaciones en red, se encontró que los agonistas GLP-1, generan una disminución estadísticamente significativa del peso corporal: -1,63kg (-2,71; -0,60), mientras que los otros medicamentos no mostraron esta tendencia a la disminución en el peso corporal.

5.6.4.1.3 Episodios severos de hipoglucemia

En cuanto a la presentación de eventos severos de hipoglucemia, Gross (32) anota que los datos con respecto a este tipo de evento adverso no pudieron ser presentados en forma de metaanálisis como se hizo con la HbA1c y el peso, dado que este hallazgo no estaba reportado en la mayoría de estudios por lo que simplemente se anotaron en números absolutos las frecuencias de hipoglucemias severas reportadas en cada uno de los estudios, de la siguiente manera:

- *Insulina*: Grupo intervención 2/335. Grupo placebo: 0/222
- *Tiazolidinedionas*: Grupo intervención 0/278. Grupo placebo: 0/277
- *Agonistas GLP 1*: Grupo intervención 5/466. Grupo placebo: 0/361
- *Inhibidores DPP4*: Grupo intervención 0/113. Grupo placebo: 0/116
- *Tiazolidinedionas*: Grupo intervención 3/415. Grupo Insulina: 9/421
- *Inhibidores DPP4*: Grupo intervención 3/138. Grupo Insulina: 6/145

5.6.4.1.4 Otros desenlaces

El metaanálisis de McIntosh (33) incluyó en sus objetivos el análisis en cuanto a mortalidad y complicaciones a largo plazo de diabetes (micro y macrovasculares), sin embargo el autor anota que la mayoría de los ensayos clínicos no reportaron datos respecto a estos dos desenlaces, y además los estudios tenían periodos de seguimiento relativamente cortos, por lo que no fue posible hacer un análisis y obtener conclusiones sobre estos aspectos en particular. Tampoco fue posible encontrar información respecto a abandono (adherencia) a la terapia, así como tampoco en cuanto a calidad de vida.

5.6.4.1.5 Evidencia indirecta

Para evaluar los desenlaces críticos que no se encontraron con evidencia directa: mortalidad, complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía), complicaciones macrovasculares (ACV, IAM, EAP), abandono (adherencia) y el desenlace calificado como importante: calidad de vida) se requirió buscar información como evidencia indirecta.

Se obtuvo información del metaanálisis de Loke (34) el cual evalúa los efectos cardiovasculares con el uso de tiazolidenedionas. Este estudio incluyó información de 16 estudios observacionales (4 estudios de casos y controles y 12 estudios de cohorte retrospectivos) que incluyeron 810,000 pacientes en los cuales se comparó el uso de rosiglitazona y pioglitazona. Se encontró que el uso de rosiglitazona comparado con pioglitazona tuvo un incremento estadísticamente significativo en el *odds* de infarto agudo de miocardio (15 estudios, OR 1,16 IC 95 % 1,07-1,24; $p < 0,001$; I² = 46 %), en la presencia de falla cardíaca congestiva (8 estudios OR 1,22 IC 95 % 1,14-1,31; $p < 0,001$; I² = 37 %) y muerte (8 estudios OR 1,14 IC 95 % 1,09-1,20; $p < 0,001$; I² = 0 %).

Adicionalmente se obtuvo información del metaanálisis de Monami, (51) respecto a la presencia de eventos cardiovasculares mayores en pacientes que reciben agonistas GLP-1. En este trabajo se incluyó información de 37 estudios que incluyeron 8619 pacientes que recibieron agonista GLP-1 y 6779 pacientes de los grupos comparadores con una duración media de seguimiento de 42 semanas. El estudio encontró un OR de 0,78 (IC 95 % 0,54; 1,13) para la diferencia en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores entre pacientes que recibieron agonista GLP-1 vs. comparadores, concluyendo que no hay diferencia estadísticamente significativa para la población en estudio.

El metaanálisis de Shyangdan (35) brinda información sobre eventos adversos relacionados con el uso de agonistas GLP-1. Esta información se entrega en forma de porcentajes de presentación de cada

efecto adverso en los diferentes estudios de las moléculas, teniendo como punto de referencia para hacer las comparaciones, otros antidiabéticos o placebo. A continuación se resumen los principales efectos adversos descritos en los diferentes estudios:

Náuseas

- 26 % más náuseas con biglutide vs. placebo
- 19 % más náuseas con exenatide vs. pioglitazona
- 12 % más náuseas con exenatide vs. insulina glargina
- 14 % más náuseas con exenatide vs. sitagliptina
- 5 a 40 % más náuseas con liraglutide vs. placebo

Vómito

- 9 a 13 % más vómito con biglutide vs. placebo
- 81 % más vómito con exenatide vs. pioglitazona
- 5 % 12 % más vómito con exenatide vs. insulina glargina

Diarrea

- 16 % a 22 % más náuseas con biglutide vs. placebo
- 118 % más náuseas con exenatide vs. pioglitazona
- 3 % más náuseas con exenatide vs. insulina glargina
- 9 % más náuseas con exenatide vs. sitagliptina
- 8 a 15 % más náuseas con liraglutide vs. placebo

Tabla 1. Resumen de la evidencia sobre los efectos en la HbA1c y el peso corporal al agregar un tercer antidiabético a la terapia combinada con metformina y glibenclamida vs. adicionar placebo en pacientes con DM tipo 2

| Referencia/ Tipo de estudio | Intervención | Desenlaces | Número de estudios | Número participantes en grupo intervención/grupo control | Tamaño del efecto (IC 95 %) |
|--|---------------------|-------------------|---------------------------|---|------------------------------------|
| Gross JL, cols. 2011. M-A | Insulina | HbA1c | 2 | Insulina + metformina + glibenclamida/Placebo + metformina + glibenclamida 335/222 | -0,71 % (-0,95, -0,47) |
| Gross JL, cols. 2011. M-A | Insulina | Peso | 2 | Insulina + metformina + glibenclamida/Placebo + metformina + glibenclamida 335/222 | 2.31kg (0,13, 4,48) |
| Gross JL, cols. 2011. M-A | Tiazolidinedionas | HbA1c | 3 | Tiazolidinediona + metformina + glibenclamida/Placebo + metformina + glibenclamida 278/277 | -1,15 % (-1,35, -0,95) |
| Gross JL, cols. 2011. M-A | Tiazolidinedionas | Peso | 3 | Tiazolidinediona + metformina + glibenclamida/Placebo + metformina + glibenclamida 278/277 | 2.4 kg (-1,65, 6,45) |
| Gross JL, cols. 2011. M-A | Agonistas GLP-1 | HbA1c | 2 | Agonista GLP-1 + metformina + glibenclamida/Placebo + metformina + glibenclamida 466/361 | -1,04 % (-1,24, -0,85) |

| Referencia/ Tipo de estudio | Intervención | Desenlaces | Número de estudios | Número participantes en grupo intervención/grupo control | Tamaño del efecto (IC 95 %) |
|--|---------------------|-------------------|---------------------------|---|--|
| Gross JL, cols. 2011. M-A | Agonistas GLP-1 | Peso | 2 | Agonista GLP-1 + metformina + glibenclamida/Placebo + metformina + glibenclamida 466/361 | -1,4 kg (-2,9, 0,08) |
| Gross JL, cols. 2011. M-A | Inhibidor DPP4 | HbA1c | 1 | Inhibidor DPP4 + metformina + glibenclamida/Placebo + metformina + glibenclamida 113/116 | -0,89 % (-1,11. -0,67) |

Tabla 2. Resumen de la evidencia sobre los efectos en la HbA1c y el peso corporal al agregar un tercer antidiabético a la terapia combinada con metformina y glibenclamida vs. adicionar insulina en pacientes con DM tipo 2

| Referencia/ Tipo de estudio | Intervención | Desenlaces | Número de estudios | Número participantes en grupo intervención/grupo control | Tamaño del efecto (IC 95 %) |
|--|---------------------|-------------------|---------------------------|--|------------------------------------|
| Gross JL, cols. 2011. M-A | Tiazolidinedionas | HbA1c | 6 | Tiazolidinediona + metformina + glibenclamida/Insulina + metformina + glibenclamida 415/421 | 0,22 % (0,07, 0,31) |
| Gross JL, cols. 2011. M-A | Tiazolidinedionas | Peso | 6 | Tiazolidinediona + metformina + glibenclamida/Insulina + metformina + glibenclamida 415/421 | 1.67 kg (0,98, 2.36) |
| Gross JL, cols. 2011. M-A | Agonistas GLP-1 | HbA1c | 3 | Agonista GLP-1 + metformina + glibenclamida/Insulina + metformina + glibenclamida 138/145 | 0,10 % (-0,28, 0,42) |
| Gross JL, cols. 2011. M-A | Agonistas GLP-1 | Peso | 3 | Agonista GLP-1 + metformina + glibenclamida/Insulina + metformina + glibenclamida 138/145 | -4,99 kg (-5,8, - 4,18) |

5.6.5 Formulación de las recomendaciones

5.6.5.1 De la evidencia a las recomendaciones

5.6.5.1.1 Discusión de la evidencia

Los estudios revisados e incluidos para la construcción de la recomendación de la pregunta 6, demuestran las similitudes en términos de eficacia de los análogos de la insulina, los agonistas GLP-1 y los SGLT-2 contra placebo, puntualmente en lo referente al alcance de las metas de hemoglobina glicosilada y el beneficio con respecto al desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares en pacientes diabéticos, usándolos como tercera medicación. Existen diferencias con respecto al impacto de los mismos en el peso, confirmándose la ganancia del mismo en usuarios de insulina y la disminución de este con el uso de agonistas de GLP-1 (aproximadamente 1,6 kg). Teniendo en cuenta entonces la similitud en cuanto a eficacia de los diferentes medicamentos como tercer antidiabético, el clínico podría escoger cualquiera de las tres opciones, teniendo en cuenta las características individuales de cada paciente, buscando la mejor opción en cuanto a aspectos de logro de adherencia, comorbilidades, uso de otros fármacos, entre otras.

5.6.5.2 Consideración de beneficios y riesgos

Los beneficios del uso de un tercer antidiabético oral en el contexto del paciente que no alcanza metas de tratamiento a pesar de uso de dos antidiabéticos incluyen un mejor control metabólico con disminución en el valor de hemoglobina glicosilada, además de disminuir el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares. Puede haber variaciones en el peso corporal de acuerdo al medicamento empleado como tercer antidiabético (aumento con insulina y disminución con agonistas de GLP-1). Teniendo en cuenta la progresión de la diabetes *mellitus* en caso de no controlarse, frente a unos riesgos mínimos con el uso de un tercer medicamento, la relación riesgo beneficio justifica el escalonamiento terapéutico a un tercer medicamento en caso de ser necesario para el paciente.


5.6.5.3 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

La medicación escogida por el tratante, basado en la individualización de los casos (que incluyan riesgo de hipoglucemia y peso corporal) será aceptada por el paciente teniendo en cuenta que se ofrecerá de manera segura y controlada, con seguimiento periódico y evaluación de metas terapéuticas por parte de su profesional de la salud tratante.

5.6.5.4 Implicaciones sobre los recursos


El uso de análogos de GLP-1 puede generar aumento de costos en el tratamiento, sin embargo debe ofrecerse en los casos en los que la utilización de los análogos de insulina no sea factible

5.6.6 Recomendaciones

22. Se sugiere como tercera medicación antidiabética agregar insulina basal a los pacientes que con la combinación de dos fármacos fallen en alcanzar su meta de HbA1c y no estén obesos (IMC < 30). 


Recomendación débil a favor.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

23. Se sugiere la adición de agonista de GLP-1 como tercera medicación antidiabética a los pacientes que fallen a la terapia oral combinada y persistan obesos (IMC ≥ 30). En este caso los dos medicamentos orales a utilizar serán metformina e inhibidores SGLT2. 

Recomendación débil a favor.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕⊕⊕⊖

24. Se sugiere considerar la asociación de metformina, inhibidores de SGLT-2 y agonista de GLP-1 únicamente en los pacientes que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina con terapia dual y que persistan obesos (IMC ≥ 30). 

Recomendación débil a favor.

Consenso de expertos

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA

- La insulina NPH se puede utilizar como insulina basal cuando se inyecta a la hora de acostarse, hacia las 10-11 p. m.
- Las insulinas análogas de acción prolongada (glargina, detemir, degludec) tienen menor riesgo de hipoglucemia cuando se comparan con la insulina NPH, por lo cual se prefieren cuando se desea que el paciente se mantenga en un control óptimo evitando hipoglucemias, o cuando estas se presentan al intentar alcanzar la meta de control glucémico. Estas insulinas se inyectan una vez al día a una hora fija, excepto el detemir que puede administrarse dos veces al día si es necesario.
- La dosis inicial de insulina basal es de 10 unidades/día o de 0,2 unidades/kg de peso/día. Existen varios algoritmos para titularla, y todos se basan en incrementar la dosis en 2 a 4 unidades a la vez si la glucemia en ayunas está por encima del valor prefijado por dos a tres días seguidos o en el promedio de ese mismo intervalo.
- Los agonistas del receptor de GLP-1 requieren una titulación progresiva para minimizar los efectos secundarios gastrointestinales y cada uno tiene sus instrucciones al respecto. Así mismo cada uno tiene su propia forma de administración que puede ser una o dos veces al día o inclusive semanal.
- Cuando no se logra la respuesta esperada con la insulina basal o con los agonistas del receptor GLP-1 se pueden combinar o utilizar esquemas de insulino terapia intensiva. Sin embargo en estos casos se recomienda que un equipo especializado reevalúe la meta y la necesidad de intensificar el tratamiento en cada paciente.
- Durante la terapia con antidiabéticos orales que puedan causar hipoglucemia y con insulina, se debe educar al paciente en la detección temprana de los síntomas de hipoglucemia, así como en las acciones correctivas en caso de que se presente. Se debe poner especial cuidado en este sentido a la combinación de insulina con tratamientos que incluyan sulfonilureas. Si se presentan hipoglucemias y la insulina sigue siendo necesaria, se debe cambiar la sulfonilurea por otro medicamento que no cause hipoglucemia.

REFERENCIAS

1. Handelsman Y, Mechanick JI, Dagogo-jack S, Davidson JA. AACE Guidelines. American Association of clinical endocrinologist medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes *mellitus* comprehensive care plan. *Diabetes Care*. 2011; 1-53.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2013. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Jan 1; 36 (Supplement 1): S11-S66. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_1/S11.short
3. Michigan Quality Improvement Consortium Guideline. Management of Diabetes *Mellitus*. Management of Diabetes *Mellitus*. 2013; 36 (January): 2013.
4. Funnell MM, Brown TL, Childs BP, Haas LB, Hosey GM, Jensen B, et al. National standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 May 27]; 35 Suppl 1: S101-8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 3632167&tool = pmcentrez&rendertype = abstract>
5. Sherifali D, Fitzpatrick-lewis D, Peirson L, Ciliska D, Pottie K, Dunfield L, et al. Screening for Type 2 Diabetes in Adults. *CMAJ*. 2012;
6. Riethof M, Pl F, Lindvall B, Michels R, Connor OP, Redmon B, et al. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes *Mellitus* in Adults How to cite this document : Copies of this ICSI Health Care Guideline may be distributed by any organization to the organization ' s Health Care Guideline : Diagnosis and Management of Type 2. ICSI. 2012; (April).
7. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes *Mellitus*. *Clin Chem* [Internet]. 2002 Mar 1 [cited 2014 May 26]; 48 (3): 436-72. Available from: <http://www.clinchem.org/content/48/3/436.full>
8. Colagiuri S, Davies D, Girgis S CR. National Evidence Based Guideline for Case Detection and Diagnosis of Type 2 Diabetes. *Diabetes Australia and the NHMRC C 2009.*, editor. AUSTRALIA; 2009.
9. Instituto de Salud Carlos III M de C e I, Spain and Institute for Diabetes in Old People (IDOP) U. European Diabetes Working Party for Older People 2011 Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes *Mellitus* (EDWPOP). 2011; 37 (3).
10. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008.
11. Recommandation D E Bonne Pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. 2013;

12. A.J. Scheen CM. RECOMMANDATIONS 2012 EN DIABÉTOLOGIE Prise en charge de l' hyperglycémie dans le diabète de type 2 : une approche centrée sur le patient. 2012; (1): 623-31.
13. Ministry of Health of Malasya. Clinical Practice Guidelines on Management of type 2 Diabetes *Mellitus*. 4th Edition. 2009;
14. Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes *mellitus*: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* [Internet]. 2012 Feb 7; 156 (3): 218-31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312>
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Optimal Therapy Report. Optimal Therapy Recommendations for the Prescribing and Use of Second-Line Therapy for Patients with Diabetes Inadequately Controlled on Metformin. 2010; (August).
16. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A Clinical Impact Assessment. 2010; (May).
17. Menéndez, Sara Artola, Rubio, Lourdes Barutell, Badorrey, Belén Benito, Barrera, Francisco Carramiñana, Fernández, Lourdes Carrillo, Samper, José Manuel Comas, Espino JD, Loiola, Patxi Ezkurra, Nadal, Josep Franch, Madueño, Manuel Ferreiro, Soidan, Javier García, González, Rosario Iglesias, deSuárez, César Lozano, González, Esmeralda Martín, Manzano, José Luis Martín, Candela, Juan Martínez, Moreno, Ana Moreno, García, Ser V. Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la RedGDPS.
18. Gil-Velázquez, L. Sil-Acosta, M Aguilar-Sánchez L. Practice guideline. Diagnosis and treatment of type 2 diabetes *mellitus*. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2013; 51 (1)104-19. 2013; 51 (1).
19. México: Secretaría de Salud 2008. Guía de Practica Clínica. Diagnóstico, metas de control ambulatorio y referencia oportuna de la Diabetes *mellitus* tipo 2 en el primer nivel de atención.
20. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer M-J, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 May 23]; 28 (1): 88-136. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17220161>
21. Canadian diabetes Asociation 2013. Clinical Practice Guideline For the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J diabetes*. 2013;
22. Kasama K, Mui W, Lee WJ, Lakdawala M, Naitoh T, Seki Y, et al. IFSO-APC consensus statements 2011. *Obes Surg* [Internet]. 2012 May [cited 2014 May 27]; 22 (5): 677-84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22367008>

23. MINISTERIO DE SALUD. GUÍA CLÍNICA DIABETES *MELLITUS* 2 TIPO. SANTIAGO de chile: Minsal. Guia Clínica Diabetes *Mellitus* 2. 2010.
24. Working group of the Clinical Practice Guideline for type 2 Diabetes. Clinical Practice Guideline on type 2 Diabetes.
25. U.S. Preventive Services Task Force. Annals of Internal Medicine Services Task Force Recommendation Statement. 2008; 148 (11).
26. Czupryniak L. Guidelines for the management of type 2 diabetes: is ADA and EASD consensus more clinically relevant than the IDF recommendations? *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2009 Dec [cited 2014 May 27]; 86 Suppl 1: S22-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20115928>
27. Blonde L. Current antihyperglycemic treatment guidelines and algorithms for patients with type 2 diabetes *mellitus*. *Am J Med* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010 Mar [cited 2014 May 27]; 123 (3 Suppl): S12-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20206727>
28. Moses A. Indian insulin guidelines: a year later and the road ahead. *J Assoc Physicians India* [Internet]. 2011 Apr; 59 Suppl (april): 23-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21823252>
29. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. AACE/ACE Consensus Statement Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes *Mellitus*: An Algorithm for Glycemic Control AACE/ACE Glycemic Control Algorithm Cons. 2009; 15 (6).
30. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 May 25]; 32 (1): 193-203. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 2606813&tool = pmcentrez&rendertype = abstract>
31. SIGN 50: A guideline developer's handbook [Internet]. [cited 2014 May 26]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>
32. Gross JL, Kramer CK, Leitao CB, Hawkins N, Viana LV, Schaan BD, et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonyleurea on glycaemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Int Med* 2011; 154: 672-79

33. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, Yu C, Dolovich L, Houlden R. Choice of therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and a sulphonylurea: a systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. *Open Medicine* 2012 6: 62-74
34. Loke YK, Kwok CS, Singh S. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2011; 342: 1309-18
35. Shyangdan DS, Royle OP, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus (review). *Cochrane data base of systematic reviews* 2011; 10, Art No. CD006423
36. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met_SU Study Group. Liraglutide vs. insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met_SU): a randomized controlled trial. *Diabetologia*. 2009; 52: 2046-55
37. Blickle JF, Hancu N, Piletic M, Profozic V, Shestakova M, Dain MP, et al. Insulin glargine provides greater improvements in glycaemic control vs. intensifying lifestyle management for people with type 2 diabetes treated with OADs and 7-8 % A1c levels. The TULIP study. *Diabetes Obes Metab*. 2009;
38. Yale JF, Valiquett TR, Ghazzi MN, Owens-Grillo JK, Whitcomb RW, Foyt HL. The effect of a thiazolidinedione drug, troglitazone, on glycemia in patients with type 2 diabetes *mellitus* poorly controlled with sulphonylurea and metformin. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001; 134: 737-45.
39. Dailey GE 3rd, Noor MA, Park JS, Bruce S, Fiedorek FT. Glycemic control with glyburide/metformin tablets in combination with rosiglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind trial. *Am J Med*. 2004; 116: 223-9,
40. Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, Perrea D, Liapis CD, Alevizos M. Beneficial effects of rosiglitazone on novel cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2008; 25: 333-40,
41. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulphonylurea. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1083-91.
42. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P; Sitagliptin Study 035 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2007; 9: 733-45

43. Ko GT, Tsang PC, Wai HP, Kan EC, Chan HC. Rosiglitazone versus bedtime insulin in the treatment of patients with conventional oral antidiabetic drug failure: a 1-year randomized clinical trial. *Adv Ther.* 2006; 23: 799-808.
44. Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart JA, Soltes-Rak E, Dailey G. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naive patients. *Diabetes Care.* 2006; 29: 554-9,
45. Reynolds LR, Kingsley FJ, Karounos DG, Tannock LR. Differential effects of rosiglitazone and insulin glargine on inflammatory markers, glycemic control, and lipids in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 77: 180-7,
46. Dorkhan M, Frid A, Groop L. Differences in effects of insulin glargine or pioglitazone added to oral anti-diabetic therapy in patients with type 2 diabetes: what to add—insulin glargine or pioglitazone? *Diabetes Res Clin Pract.* 2008; 82: 340-5,
47. Hartemann-Heurtier A, Halbros M, Golmard JL, Jacqueminet S, Bastard JP, Rouault C, et al. Effects of bed-time insulin versus pioglitazone on abdominal fat accumulation, inflammation and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009; 86: 37-43.
48. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG; GWAA Study Group. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005; 143: 559-69.
49. Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A, et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia.* 2007; 50: 259-67.
50. Bergenstal R, Lewin A, Bailey T, Chang D, Gylvin T, Roberts V; NovoLog Mix-vs. Exenatide Study Group. Efficacy and safety of biphasic insulin aspart 70/30 versus exenatide in subjects with type 2 diabetes failing to achieve glycemic control with metformin and a sulfonylurea. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25: 65-75.
51. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Manuci E. Effects of glucagon like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, obesity and metabolism* 2014; 16: 38-47

TEMA 4. METAS DEL CONTROL GLUCÉMICO PARA LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

En los estudios clínicos controlados a largo plazo y su posterior seguimiento se ha demostrado que alcanzar y mantener una HbA1c promedio de 7 % reduce la incidencia de complicaciones micro y macrovasculares de la DMT2.

El límite superior normal analítico de la HbA1c está alrededor de 6 % pero los estudios clínicos controlados no han mostrado que la intensificación del tratamiento para alcanzar una HbA1c normal (< 6,5 %) produzca beneficios que superen los riesgos en la mayoría de los pacientes con DMT2.

El control metabólico de los pacientes con DMT2 debe estar dirigido a alcanzar y mantener una meta de HbA1c $\leq 7\%$ sin que esto produzca riesgos que superen los beneficios y evitando hasta donde sea posible los efectos adversos y el deterioro de la calidad de vida.

En pacientes con DMT2 sin comorbilidades serias y con edad ≤ 65 años se puede disminuir los niveles de HbA1c hasta 6,5 %, especialmente si ya tienen indicios de microangiopatía. Lo anterior siempre y cuando no produzca riesgos que superen los beneficios y evitando hasta donde sea posible los efectos adversos y el deterioro de la calidad de vida.

5.7 METAS DE CONTROL GLUCEMICO

5.7.1 Pregunta clínica 7

¿En personas adultas mayores de 65 años con diabetes *mellitus* tipo 2 se requiere una individualización de la meta de control glucémico diferente a la meta de hemoglobina glicosilada igual o menor a 7 %?

Pregunta en formato PICO

| Población | Intervención | Comparación | Desenlaces |
|---|---|---|---|
| Personas con diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> mayores de 65 años | Tratamiento buscando metas de HbA1c < 7 % | Tratamiento buscando metas de HbA1c entre 7 y 8 % | 1. Mortalidad 2. Complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) 3. Complicaciones macrovasculares (ACV, IAM, EAP) 4. Hipoglucemia 5. Calidad de vida 6. HbA1c 7. Ganancia de peso 8. Abandono (adherencia) |

5.7.2 Fundamentación

Según estadísticas de la organización mundial de la salud, actualmente 650 millones de personas en el mundo son mayores de 65 años, y gran parte de esta población padece de múltiples enfermedades crónicas no transmisibles poniendo una enorme carga tanto para la calidad de vida de esta población como para los diferentes sistemas de salud.

Una de las enfermedades crónicas que estadísticamente suma de manera importante discapacidad además de muerte es la diabetes *mellitus* y su prevalencia tanto como sus complicaciones aumentan con la edad. En Estados Unidos la prevalencia de diabetes *mellitus* en pacientes mayores de 65 años se calcula sea alrededor de 21,6 % (1). A pesar de esta alta prevalencia aún no se han realizado grandes ensayos clínicos para determinar el mejor tratamiento basado en evidencia para esta población, de manera que gran parte de las recomendaciones se basan en consensos de expertos.

Fisiológicamente, en el anciano, el metabolismo de la glucosa es dinámico. La glucosa en ayunas por ejemplo, aumenta 1 mg/dl por cada década y las cifras de glucosa posteriores a una carga de glucosa aumentan 10 mg/dl por cada década. El envejecimiento trae consigo una pérdida de la sensibilidad a la insulina, que sumada a la redistribución fisiológica de la grasa (aumento de la grasa visceral), la

disminución de la movilidad y el mayor consumo de alimentos ricos en grasa saturadas y carbohidratos simples, favorecen la aparición de diabetes *mellitus* en esta población. (2)

En los ancianos los objetivos del tratamiento cambian comparándolo con la población adulta, teniendo en cuenta su menor expectativa de vida, probabilidad de generar mayores efectos adversos que pudieran ser graves, además de poder empeorar sus comorbilidades. De manera que los objetivos terapéuticos que podemos plantear son:

1. Evitar la discapacidad o la progresión de la misma con el fin de mejorar la calidad de vida.
2. Evitar los efectos adversos del tratamiento que puedan deteriorar la calidad de vida como lo es la hipoglucemia.
3. Tomar las decisiones de acuerdo a la situación global de paciente, es decir, su situación funcional, su situación social, situación clínica y situación mental.

Para definir el objetivo terapéutico en el paciente anciano, la valoración integral se convierte en la piedra angular (3,4). La valoración geriátrica integral debe realizarse al inicio de la valoración y cada año con el fin de determinar cuál es el objetivo de HbA1c que se debe perseguir en cada paciente.

La tabla 1 enumera los beneficios que aporta la valoración geriátrica integral para la definición del plan terapéutico en cada paciente

Tabla 1. Beneficios de la valoración geriátrica integral en el paciente anciano diabético (3)

| |
|--|
| Valorar adherencia a medidas farmacológicas y no farmacológicas |
| Valora capacidad de autocuidado |
| Evaluación del impacto de las complicaciones de la diabetes en la funcionalidad |
| Evaluar beneficio de actividades de educación de acuerdo a valoración de estado mental |
| Reducción de institucionalización, hospitalización y muerte del paciente anciano |

Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado, los consensos internacionales han concordado en diferenciar dos grupos de ancianos, cada uno con características diferenciales y por tanto objetivos de HbA1c diferenciales (3). *En pacientes ancianos sin complicaciones*, es decir, con buena situación funcional, adecuada situación cognitiva y con una buena expectativa de vida para lograr beneficiarse de un control glicémico más estricto se recomienda perseguir HbA1c entre 7-7,5 %. Mientras que en *pacientes ancianos frágiles*, es decir, aquellos con expectativa de vida menor a 5 años, múltiples comorbilidades, alto riesgo de hipoglucemia, es aceptable perseguir como objetivo HbA1c entre 7,6-8,5 %.

Es importante recordar que no solo el adecuado control glicémico impacta favorablemente en la morbimortalidad de la población anciana, sino que se debe incluir el manejo de la hipertensión arterial, dislipidemia y el cese del consumo de tabaco (5).

Teniendo en mente todo lo anterior podríamos decir que en el paciente anciano el objetivo terapéutico bien sea medido en términos de HbA1c, aumento de peso, hipoglucemia, costos y/o la combinación de todos ellos, debe ser individualizado a cada paciente de acuerdo a una valoración geriátrica integral.

5.7.3 Protocolo de revisión de la literatura

| Alcance y objetivo de la recomendación | |
|---|---|
| Objetivo de la recomendación | Definir las metas de control glucémico más adecuadas en pacientes con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 en mayores de 65 años. |
| Aspecto clínico | Manejo terapéutico. |
| Usuarios | Médicos generales, especialistas y profesionales de la salud vinculados en el ámbito asistencial en la atención de pacientes con diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> 2 en los diferentes niveles de atención. |
| Escenario | Niveles de baja, mediana y alta complejidad de atención en salud en Colombia. |
| Población blanco | Adultos en Colombia, mayores de 65 años con diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> 2. |

| | |
|-----------------------------------|--|
| Alternativas identificadas | Intervención: Control glucémico con HbA1c < 7 % Comparación: Control glucémico con HbA1c entre 7 y 8 % |
| Desenlaces críticos e importantes | Críticos: 1. Mortalidad 2. Complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) 3. Complicaciones macrovasculares (ACV, IAM, EAP) Importantes: 1. Calidad de vida 2. Hipoglucemia 3. Abandono (adherencia) 4. Ganancia de peso |

5.7.4 Resumen de hallazgos

El proceso de búsqueda de la evidencia nos permitió identificar múltiples revisiones sistemáticas que evalúan el impacto del manejo intensivo de la diabetes (metas de HbA1c menores a 7) comparado con manejo convencional. Ninguna de ellas evaluó exclusivamente pacientes mayores de 65 años, sin embargo varias presentan análisis de subgrupos que permiten abordar la información disponible para esta población.

La revisión sistemática de la literatura de Buehler (39) fue tomada en cuenta como fuente principal de la evaluación dado que fue calificada como de alta calidad y actualizada más recientemente (Mayo 2011). Dicha RSL evalúa el impacto del manejo intensivo en el riesgo de mortalidad, eventos macrovasculares, eventos microvasculares e hipoglucemia severa. Se tuvieron en cuenta 6 estudios (53-58) primarios que incluían en total 27.654 pacientes. Cabe aclarar que de los 6 estudios solo 2 alcanzaron niveles de HbA1c < 7 % como meta de manejo en los pacientes asignados a control intensivo (53,54), los demás estudios alcanzaron en promedio niveles de HbA1c mayores o iguales a 7 % en el grupo de control intensivo. Adicionalmente vale la pena resaltar que 2 estudios incluyeron pacientes menores de 60 años (56,57), por lo que no aportan a la hora de evaluar la meta de manejo en mayores de 65.

5.7.4.1 Mortalidad global y cardiovascular

De acuerdo con los resultados presentados por Buehler (39), el control estricto de los niveles de glucemia no impacta el riesgo de mortalidad global (RR 1,03 IC 95 % 0,90-1,17), ni el riesgo de mortalidad de origen cardiovascular (RR 1,04 IC 95 % 0,83-1,29), llama sin embargo la atención la heterogeneidad de los estimativos ($I^2 > 50\%$). Resultados similares son reportados en las revisiones sistemáticas publicadas por Boussageon (38), Ray (42) y Hemmingsen (41). Un análisis de sensibilidad realizado por Buehler, incluyendo solo los estudios que tenían en cuenta pacientes mayores de 60 años demostró nuevamente que no existe impacto del manejo intensivo en el riesgo de mortalidad cardiovascular (RR 1,13 IC 95 % 0,81-1,57, $I^2 72\%$).

Al actualizar la RSL publicada por Buehler (39) identificamos un estudio adicional, que analiza específicamente los pacientes mayores de 65 años incluidos en el estudio ACCORD (45). Específicamente este análisis incluye 3475 pacientes (1888 con edades entre 65-69 años, 1054 entre 70-74 años, 486 entre 75-79 años, 47 mayores de 80 años), los pacientes en el grupo de manejo intensivo alcanzaron en promedio niveles de HbA1c de 6,4 %. Nuevamente este análisis demuestra que no existe impacto del manejo intensivo en el riesgo de mortalidad cardiovascular (HR 0,97; IC 95 % 0,70 - 1,36).

5.7.4.2 Eventos macrovasculares

Los resultados presentados por Buehler (39) sugieren que si existe un impacto benéfico, clínica y estadísticamente significativos, en el riesgo de infarto agudo de miocardio (RR 0,85 IC 0,76-0,95), con resultados que son homogéneos entre los estudios. Resultados similares son presentados por Boussageon (38), Ray (42) y Hemmingsen (41).

Llama sin embargo la atención en el estudio publicado por Miller (45), que este efecto benéfico solo estuvo presente en los pacientes menores de 65 años, evidenciando que no había diferencia en la incidencia de infarto agudo de miocardio entre los pacientes mayores de 65 años que recibieron terapia intensiva, comparado con aquellos que recibieron terapia convencional (RR 0,89 IC 95 % 0,68, 1,16).

De igual forma el estudio de Buehler sugiere que no hay efecto significativo del tratamiento intensivo en la incidencia de amputación asociada a enfermedad vascular periférica (RR 0,69; IC 95 % 0,44-1,08; $I^2 = 0\%$). Este estimativo tiene sin embargo importante imprecisión asociada al bajo número de eventos presentados.

Para evaluar el impacto del manejo intensivo en la incidencia de enfermedad cerebrovascular, seleccionamos la RSL publicada por Zhang (43), por tratarse de una RSL de alta calidad, y estar actualizada a Junio de 2012. Dicha RSL incluyó información de 9 experimentos clínicos aleatorizados abarcando 59.197 pacientes. Los resultados sugieren que no existe impacto de la terapia intensiva en el riesgo de ataque cerebrovascular (RR, 0,96; IC 95 % 0,88-1,06). Un análisis de subgrupos demostró que los resultados son similares si solo se tienen en cuenta los pacientes mayores de 62 años (RR, 1,01; IC 95 % 0,91-1,11). Hallazgos similares fueron encontrados en las RSL publicadas por Buehler (39), Boussageon (38), Ray (42) y Hemmingsen (41). De igual forma el análisis publicado por Miller (45), incluyendo para el análisis solo los pacientes mayores de 65 años del estudio ACCORD no evidenció beneficios de la terapia intensiva para este desenlace (RR 0,79; IC 95 % 0,49-1,27), estimativo que esta sin embargo limitado por el bajo número de eventos presentado.

5.7.4.3 Eventos microvasculares

La RSL publicada por Buehler (39), sugiere que el manejo intensivo con metas de HbA1c por debajo de 7 %, no se asocia a una disminución significativa en la incidencia de retinopatía diabética, definida como maculopatía, retinopatía proliferativa o necesidad de fotocoagulación retiniana (RR 0,75; IC 95 % 0,37-1,55; $I^2 = 65\%$), estimativo que sin embargo esta muy limitado dada la alta heterogeneidad, y el bajo número de eventos, lo que hace los resultados muy imprecisos. Llama sin embargo la atención que este manejo se asocia a una menor progresión de la retinopatía (RR 0,80; IC 95 % 0,71-0,91; $I^2 = 0\%$).

El estudio de Hemmingsen (41), reporta de forma similar una discreta disminución en la progresión de retinopatía a favor de la terapia intensiva, (RR 0,80, IC 95 % 0,67 - 0,94). Para este estudio la definición de progresión de retinopatía se basó en la escala "Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) scale".

En lo referente a neuropatía, el control glucémico no estuvo asociado a menor frecuencia de neuropatía autonómica (RR 1,15; IC 95 % 0,72-1,86; $I^2 = 75\%$), sin embargo si se encontró menor incidencia de neuropatía periférica (RR 0,94; IC 95 % 0,89-0,99; $I^2 = 2\%$). Resultados similares fueron reportados por Boussageon (38).

Para ninguno de estos desenlaces se dispone de datos específicos a pacientes mayores de 65 años, si bien los estudios primarios de donde provenían los incluían.

Finalmente la RSL publicada por Buehler (39), reporta que el tratamiento con metas de manejo intensivas (HbA1c < 7 %) no se asocia a una disminución significativa en la incidencia de nefropatía diabética (RR 0,69; 95 % CI [0,42-1,14]; I² = 73 %), produciendo sin embargo una reducción en la incidencia de microalbuminuria (RR 0,78; IC 95% 0,65-0,92; I² = 79 %). Resultados similares son presentados por Boussageon (38), Hemmingsen (41), y Coca (40). De acuerdo con esta última revisión adicionalmente no se encontró cambio significativo en la probabilidad de doblar los niveles creatinina basal (RR 1,06; IC 95 % 0,92-1,22), progresar hasta falla renal estadio 5 (RR 0,69; IC 95 % 0,46-1,05), o en la probabilidad de presentar muerte asociada a enfermedad renal (RR 0,99; IC 95 % 0,55-1,79).

El proceso de actualización a las RSL previamente mencionadas nos permitió identificar el estudio publicado por Perkovic (48). Sin embargo, al revisar los datos presentados en este estudio, encontramos que hacían parte del estudio ACCORD, y por tanto habían sido tenidos en cuenta en las RSL de Buehler (39) y Coca (40). Un análisis de subgrupos diferenciando los pacientes mayores y menores de 66 años, presentado en esta publicación, demuestra que el comportamiento clínico es similar en las dos poblaciones.

5.7.4.4 Hipoglucemia y ganancia de peso

El estudio de Buehler (39), demuestra que el manejo intensivo con metas de HbA1c por debajo de 7 %, se asocia a un incremento clínica y estadísticamente significativo de 2,4 veces la incidencia de hipoglucemia, (RR 2,39; IC 95 % 1,79-3,18; I² = 62 %). Resultados similares son presentados por Boussageon (38), Ray (42) y Hemmingsen (41).

Al evaluar específicamente los pacientes mayores de 65 años de acuerdo a los datos publicados por Miller (45), los participantes que se asignaron a manejo intensivo tuvieron una tasa de hipoglucemia 3 veces mayor que aquellos asignados a manejo estándar (4,45 % y 1,36 % respectivamente). Vale la pena hacer énfasis en que estas tasas absolutas fueron 2 veces superiores en los mayores de 65 años que en los participantes menores de esa edad.

Estos datos condicionaron el porcentaje de pacientes con al menos un episodio de hipoglucemia severa fuera de 15,1 % a 3,7 años en los pacientes con terapia intensiva comparado con 5,1 % en pacientes con terapia estándar.

La RSL realizada por Ray (42) evaluó el impacto en el peso evidenciando que la terapia intensiva, se asocia a un aumento de 2,5 kg (DE 1,2 kg) adicionales de peso comparado con la terapia estándar. No se dispone de información específica en mayores de 65 años para este desenlace.

5.7.4.5 Calidad de vida

El estudio publicado por Anderson (49), evaluó el impacto de la terapia intensiva en la calidad de vida de los pacientes. Para ello utilizó una submuestra de 2053 pacientes inicialmente incluidos en el estudio ACCORD (54), a quienes se les realizó seguimiento a los 12, 36 y 48 meses utilizando herramientas para evaluar estado general de salud, (SF-36), síntomas asociados a la diabetes (Diabetes Symptom Distress Checklist), depresión (Patient Health Questionnaire [PHQ]-9), y satisfacción con el tratamiento (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire [DTSQ]). Los autores concluyeron que el tratamiento intensivo no condicionó beneficios en las mediciones de calidad de vida, presentando solo un ligero incremento en la satisfacción de los pacientes con el tratamiento.

5.7.5 Calidad del conjunto de la evidencia

En la tabla 3 se presenta el resumen de la evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia, para cada uno de los desenlaces seleccionados como críticos. Se presenta la calidad de la evidencia disponible específicamente para mayores de 65 años. Los perfiles GRADE de la evidencia están disponibles en el anexo 4.

Tabla 3. Calidad de la evidencia para definir indicación de intensificación de la meta de control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en mayores de 65 años (anexo 4)

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|---|------------------------------------|--------------------------------|
| Tratamiento intensificado dirigido a obtener metas de manejo con niveles de HbA1c < 7 %, vs. por encima de ese umbral. Análisis específicos a mayores de 65 años. | Mortalidad cardiovascular | ⊕⊕⊕⊖ Moderada |
| | Infarto agudo de miocardio | ⊕⊕⊕⊖ Moderada |
| | Ataque cerebrovascular | ⊕⊕⊕⊖ Moderada |
| | Progresión a falla renal estadio 5 | ⊕⊕⊖⊖ Baja |
| | Hipoglucemia | ⊕⊕⊕⊕ Alta |

5.7.6 Formulación de las recomendaciones

5.7.6.1 De la evidencia a las recomendaciones

5.7.6.1.1 Discusión de la evidencia

El panel tuvo en cuenta la siguiente información a la hora de generar las recomendaciones:

- El tratamiento intensificado enfocado a obtener como meta de manejo HbA1c < 7 % no impacta el riesgo de mortalidad global, ni el riesgo de mortalidad de origen cardiovascular, tanto en la población general, como en los subanálisis en que se tienen en cuenta exclusivamente los pacientes mayores de 65 años (HR 0,97; IC 95 % 0,70 - 1,36). (39)
- El tratamiento intensificado enfocado a obtener como meta de manejo HbA1c < 7 %, se asocia a reducción en el riesgo de infarto agudo de miocardio (RR 0,85 IC 0,76-0,95), en la población general, sin embargo este beneficio no se demostró en mayores de 65 años (RR 0,89 IC 95 % 0,68, 1,16) (45).
- El tratamiento enfocado a obtener como meta de manejo HbA1c < 7 %, no impacta el riesgo de ataque cerebrovascular en la población general. Hallazgos similares se encontraron en

subanálisis teniendo en cuenta exclusivamente mayores de 62 años (RR, 1,01; IC 95 % 0,91-1,11) (43)

- El tratamiento intensificado enfocado a obtener como meta de manejo HbA1c < 7 %, no se asoció a cambio estadísticamente significativo en el riesgo de progresar a falla renal estadio 5 en pacientes mayores de 65 años (HR, 0,30; IC 95 % 0,08-1,09) (48)
- En lo referente a seguridad, los participantes que se asignaron a tratamiento intensificado enfocado a obtener como meta de manejo HbA1c < 7 % tuvieron una tasa de hipoglucemia 3 veces mayor que aquellos asignados a manejo estándar. Adicionalmente las tasas absolutas fueron 2 veces superiores en los mayores de 65 años que en los participantes menores de esa edad. (45)
- No se dispone de datos específicos del impacto del manejo intensificado enfocado a obtener como meta de manejo HbA1c < 7 %, para población mayor de 65 años, en lo referente a otros desenlaces renales, y otros desenlaces microvasculares, sin embargo datos obtenidos de la población general, incluyendo pacientes mayores y menores de esa edad, sugieren que no hay impacto en la probabilidad de presentar muerte de causa renal (40), ni en la incidencia de retinopatía diabética, neuropatía diabética o autonómica (38,39,41). En estos mismos estudios, se demostró disminución estadísticamente significativa en la probabilidad de presentar aparición de micro albuminuria (RR 0,90; IC 95 % 0,85-0,96), progresión de la nefropatía (RR, 0,55; IC 95 % 0,37-0,80) y progresión de la retinopatía (RR, 0,80; IC 95 % 0,67-0,94).
- No existen datos específicos a calidad de vida para mayores de 65 años, sin embargo datos obtenidos en la población general, sugieren que no hay impacto en las mediciones de estado general de salud, síntomas asociados a la diabetes o depresión, asociados al manejo intensificado.

Teniendo en cuenta esta información, el panel considero que no existe un beneficio significativo en iniciar tratamiento intensificado enfocado a obtener como meta de manejo HbA1c < 7 %, en pacientes mayores de 65 años, y que por el contrario este grupo de pacientes tiene un riesgo más alto de hipoglucemia, por lo que se decidió no recomendarlo.

Así mismo el panel discutió que no existe evidencia alguna que demuestre que buscar una meta de manejo más alta tiene beneficios clínicos, por lo que en pacientes mayores de 65 años, sin otras comorbilidades y funcionalmente independientes se deberá buscar una meta de manejo igual a la utilizada para pacientes menores de esa edad, es decir HbA1c en 7 %.

5.7.6.1.2 Consideración de beneficios y riesgos

Deberán tenerse en cuenta subgrupos de pacientes mayores de 65 años, donde los riesgos de hipoglucemia son más altos, y que por tanto requieren ajustar las metas de manejo. Si bien no existen experimentos clínicos que cuantifiquen ese riesgo, se decidió individualizar los pacientes con fragilidad, demencia o depresión, así como aquellos pacientes en cuidados de fin de vida. Para este enfoque se decidió tener en cuenta otras GPC desarrolladas por otros grupos, y que generaron las recomendaciones de manejo para estos pacientes basados en consenso de expertos (2,35,37).

La decisión del grupo fue pues sugerir metas de manejo con un máximo de HbA1c de 8 %, en pacientes funcionalmente dependientes, incluyendo aquellos con fragilidad o demencia, según las definiciones sugeridas por la Federación internacional de diabetes (35). Por último, se decidió sugerir un objetivo terapéutico especial en pacientes en cuidados de fin de vida. Para ellos se sugiere como objetivo de manejo evitar que presenten síntomas asociados a hiperglucemia.


5.7.6.1.3 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los pacientes que participaron en el panel de discusión manifestaron estar de acuerdo con las recomendaciones planteadas.

5.7.6.1.4 Implicaciones sobre los recursos


El panel considero que el análisis de los potenciales costos, apoyaba el sentido de las recomendaciones planteadas. Específicamente se consideró que buscar metas de manejo más intensivo en mayores de 65 años implicaba mayores costos derivados de un mayor uso de medicamentos, y los costos asociados a manejar un mayor número de episodios de hipoglucemia.

5.7.7 Recomendaciones

25. En los pacientes con DMT2 mayores de 65 años, se recomienda *no intensificar* manejo para alcanzar valores de HbA1c cercanos a lo normal (< 6,5 % HbA1c). 


Recomendación fuerte en contra.

Calidad de la evidencia Alta ⊕⊕⊕⊕

26. En los pacientes con DMT2 mayores de 65 años funcionalmente independientes y libres de otras comorbilidades mayores, se recomienda dar manejo dirigido a alcanzar los mismos niveles de HbA1c recomendados para la población menor de 65 años ($\leq 7\%$). 

Recomendación fuerte a favor.

Calidad de la evidencia Alta 

27. En los pacientes con DMT2 mayores de 65 años que presenten fragilidad*o demencia**, o en quienes se anticipe riesgo aumentado de hipoglucemia***, se sugiere un manejo menos intensivo con valores de HbA1c entre el 7 %y el 8 %. 


Recomendación débil a favor.

Consenso de expertos

*pacientes con fatiga significativa, restricción severa en movilidad y fuerza, con riesgo incrementado de caídas y de institucionalización.

**pacientes con déficit cognitivo que condiciona problemas significativos de memoria, desorientación, cambios de personalidad, o que tengan dificultades para autocuidado.

*** Pacientes en tratamiento con drogas que causan hipoglucemia (sulfonilureas, metiglinidas o insulina) y tienen otros factores que puedan incrementar este riesgo (depresión, pobre soporte social, inapetencia o intolerancia a la ingesta).

28. Se sugiere en pacientes con DMT2 que se encuentren en cuidados de fin de vida + limitar el objetivo del tratamiento a evitar hiperglucemia sintomática. 

Recomendación débil a favor.

Consenso de expertos

+ Pacientes que cumplan con los criterios de enfermo en fase terminal definidos en la ley 1733 de 2014 o la resolución 1216 de 2015 (referente a derecho a morir con dignidad). Se define enfermo en fase terminal a todo aquel que es portador de una enfermedad o condición patológica grave, que haya sido diagnosticada en forma precisa por un profesional de la salud experto, que demuestre un carácter progresivo e irreversible, con pronóstico fatal próximo o en plazo relativamente breve, que no sea susceptible de un tratamiento curativo y de eficacia comprobada, que permita modificar el pronóstico

de muerte próxima; o cuando los recursos terapéuticos utilizados con fines curativos han dejado de ser eficaces.

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA

- Considerando que la población mayor de 65 años es muy heterogénea, es necesario realizar una valoración funcional integral del paciente para establecer los objetivos terapéuticos.

REFERENCIAS

1. Selvin E, Coresh J, Brancati FL. The burden and treatment of diabetes in elderly individuals in the u.s. *Diabetes Care*. 2006 Nov; 29 (11): 2415-9.
2. Gomez Huelgas R. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. *Med Clin*. 2012; 134 (3): e1-134.e12.
3. Instituto de Salud Carlos III M de C e I, Spain and Institute for Diabetes in Old People (IDOP) U. European Diabetes Working Party for Older People 2011 Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes *Mellitus* (EDWPOP). 2011; 37 (3).
4. Hewitt J, Smeeth L, Chaturvedi N, Bulpitt CJ, Fletcher a E. Self management and patient understanding of diabetes in the older person. *Diabet Med*. 2011 Jan; 28 (1): 117-22.
5. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale E a M, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology. *Circulation*. 2009 Jan; 119 (2): 351-7.
6. Handelsman Y, Mechanick JI, Dagogo-jack S, Davidson JA. AACE Guidelines. American Association of clinical endocrinologist medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes *mellitus* comprehensive care plan. *Diabetes Care*. 2011; 1-53.
7. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2013. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Jan 1; 36 (Supplement 1): S11-S66. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_1/S11.short
8. Michigan Quality Improvement Consortium Guideline. Management of Diabetes *Mellitus*. Management of Diabetes *Mellitus*. 2013; 36 (January): 2013.

9. Funnell MM, Brown TL, Childs BP, Haas LB, Hosey GM, Jensen B, et al. National standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 May 27]; 35 Suppl 1: S101-8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 3632167&tool = pmcentrez&rendertype = abstract>
10. Sherifali D, Fitzpatrick-lewis D, Peirson L, Ciliska D, Pottie K, Dunfield L, et al. Screening for Type 2 Diabetes in Adults. *CMAJ*. 2012;
11. Riethof M, Pl F, Lindvall B, Michels R, Connor OP, Redmon B, et al. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes *Mellitus* in Adults How to cite this document : Copies of this ICSI Health Care Guideline may be distributed by any organization to the organization ' s Health Care Guideline : Diagnosis and Management of Type 2. ICSI. 2012; (April).
12. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes *Mellitus*. *Clin Chem* [Internet]. 2002 Mar 1 [cited 2014 May 26]; 48 (3): 436-72. Available from: <http://www.clinchem.org/content/48/3/436.full>
13. Colagiuri S, Davies D, Girgis S CR. National Evidence Based Guideline for Case Detection and Diagnosis of Type 2 Diabetes. *Diabetes Australia and the NHMRC C 2009.*, editor. AUSTRALIA; 2009.
14. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008.
15. Recommandation D E Bonne Pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. 2013;
16. A.J. Scheen CM. RECOMMANDATIONS 2012 EN DIABÉTOLOGIE Prise en charge de l ' hyperglycémie dans le diabète de type 2 : une approche centrée sur le patient. 2012; (1): 623-31.
17. Ministry of Health of Malasya. Clinical Practice Guidelines on Management of type 2 Diabetes *Mellitus*. 4th Edition. 2009;
18. Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes *mellitus*: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* [Internet]. 2012 Feb 7; 156 (3): 218-31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312141>
19. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Optimal Therapy Report. Optimal Therapy Recommendations for the Prescribing and Use of Second-Line Therapy for Patients with Diabetes Inadequately Controlled on Metformin. 2010; (August).

20. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A Clinical Impact Assessment. 2010; (May).
21. Menéndez, Sara Artola, Rubio, Lourdes Barutell, Badorrey, Belén Benito, Barrera, Francisco Carramiñana, Fernández, Lourdes Carrillo, Samper, José Manuel Comas, Espino JD, Loiola, Patxi Ezkurra, Nadal, Josep Franch, Madueño, Manuel Ferreiro, Soidan, Javier García, González, Rosario Iglesias, deSuárez, César Lozano, González, Esmeralda Martín, Manzano, José Luis Martín, Candela, Juan Martínez, Moreno, Ana Moreno, García, Ser V. Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la RedGDPS.
22. Gil-Velázquez, L. Sil-Acosta, M Aguilar-Sánchez L. Practice guideline. Diagnosis and treatment of type 2 diabetes *mellitus*. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2013; 51 (1)104-19. 2013; 51 (1).
23. México: Secretaría de Salud 2008. Guía de Practica Clínica. Diagnóstico, metas de control ambulatorio y referencia oportuna de la Diabetes *mellitus* tipo 2 en el primer nivel de atención.
24. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer M-J, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 May 23]; 28 (1): 88-136. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17220161>
25. Canadian diabetes Asociation 2013. Clinical Practice Guideline For the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Can J diabetes. 2013;
26. Kasama K, Mui W, Lee WJ, Lakdawala M, Naitoh T, Seki Y, et al. IFSO-APC consensus statements 2011. Obes Surg [Internet]. 2012 May [cited 2014 May 27]; 22 (5): 677-84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22367008>
27. MINISTERIO DE SALUD. GUÍA CLÍNICA DIABETES *MELLITUS* 2 TIPO. SANTIAGO de chile: Minsal. Guia Clínica Diabetes *Mellitus* 2. 2010.
28. Working group of the Clinical Practice Guideline for type 2 Diabetes. Clinical Practice Guideline on type 2 Diabetes.
29. U.S. Preventive Services Task Force. Annals of Internal Medicine Services Task Force Recommendation Statement. 2008; 148 (11).
30. Czupryniak L. Guidelines for the management of type 2 diabetes: is ADA and EASD consensus more clinically relevant than the IDF recommendations? Diabetes Res Clin Pract [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2009 Dec [cited 2014 May 27]; 86 Suppl 1: S22-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20115928>

31. Blonde L. Current antihyperglycemic treatment guidelines and algorithms for patients with type 2 diabetes *mellitus*. Am J Med [Internet]. Elsevier Inc.; 2010 Mar [cited 2014 May 27]; 123 (3 Suppl): S12-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20206727>
32. Moses A. Indian insulin guidelines: a year later and the road ahead. J Assoc Physicians India [Internet]. 2011 Apr; 59 Suppl (april): 23-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21823252>
33. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. AACE/ACE Consensus Statement Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes *Mellitus*: An Algorithm for Glycemic Control AACE/ACE Glycemic Control Algorithm Cons. Endocr Pract. 2009; 15 (6): 463-89.
34. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 May 25]; 32 (1): 193-203. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 2606813&tool = pmcentrez&rendertype = abstract>
35. Guideline G, Federation ID. Managing older people with type 2 diabetes. [https://www.idf.org/sites/default/files/IDF %20Guideline %20for %20Older %20People.pdf](https://www.idf.org/sites/default/files/IDF%20Guideline%20for%20Older%20People.pdf). 2014. p. 1-96.
36. SIGN 50: A guideline developer's handbook [Internet]. [cited 2014 May 26]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>
37. European Diabetes Working Party for Older People working Group. European Diabetes Working Party for Older People 2011 Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes *Mellitus* (EDWPOP). Diabetes Metab. 2011; 37 (3): S27-S38.
38. Bousageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Dec 16]; 343: d4169. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 3144314&tool = pmcentrez&rendertype = abstract>
39. Buehler AM, Cavalcanti AB, Berwanger O, Figueiro M, Laranjeira LN, Zazula AD, et al. Effect of tight blood glucose control versus conventional control in patients with type 2 diabetes *mellitus*: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. Cardiovasc

- Ther [Internet]. 2013 Jun [cited 2014 Dec 16]; 31 (3): 147-60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22212499>
40. Coca S, Faramarz I, Nowreen H. Role of Intensive Glucose Control in Development of Renal End Points in Type 2 Diabetes *Mellitus*. Arch Intern Med. 2012; 172 (10): 761-9.
 41. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. BMJ [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Oct 7]; 343 (November): d6898. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 3223424&tool = pmcentrez&rendertype = abstract>
 42. Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes *mellitus*: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet [Internet]. Elsevier Ltd; 2009 May 23 [cited 2014 Dec 11]; 373 (9677): 1765-72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19465231>
 43. Zhang C, Zhou Y-H, Xu C-L, Chi F-L, Ju H-N. Efficacy of intensive control of glucose in stroke prevention: a meta-analysis of data from 59, 197 participants in 9 randomized controlled trials. PLoS One [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Dec 16]; 8 (1): e54465. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 3553082&tool = pmcentrez&rendertype = abstract>
 44. Zhang C-Y, Sun A-J, Zhang S-N, Wu C, Fu M-Q, Xia G, et al. Effects of intensive glucose control on incidence of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. Ann Med [Internet]. 2010 May 6 [cited 2014 Dec 16]; 42 (4): 305-15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20429797>
 45. Miller ME, Williamson J, Gerstein H. Effects of Randomization to Intensive Glucose Control on Adverse Events, Cardiovascular Disease and Mortality in Older Versus Younger Adults in the ACCORD Trial. Diabetes Care. 2014; 37 (3): 634-43.
 46. Giorgino F. Intensive glucose-lowering results in increased cardiovascular mortality in younger but not older individuals with type 2 diabetes. Evid Based Med [Internet]. 2014 Dec; 19 (6): 210. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25028606>
 47. Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, Li Q, Cooper ME, Colagiuri S, et al. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. Diabetologia [Internet]. 2012 Mar [cited 2014 Dec 17]; 55 (3): 636-43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22186981>

48. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, Woodward M, Jun M, Li Q, et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* [Internet]. Nature Publishing Group; 2013 Mar [cited 2014 Dec 5]; 83 (3): 517-23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23302714>
49. Anderson RT, Narayan KMV, Feeney P, Goff D, Ali MK, Simmons DL, et al. Effect of intensive glycemic lowering on health-related quality of life in type 2 diabetes: ACCORD trial. *Diabetes Care* [Internet]. 2011 Apr [cited 2014 Dec 17]; 34 (4): 807-12. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 3064032&tool = pmcentrez&rendertype = abstract>
50. Van den Donk M, Griffin SJ, Stellato RK, Simmons RK, Sandbæk A, Lauritzen T, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy compared with routine care on self-reported health status, general well-being, diabetes-specific quality of life and treatment satisfaction in screen-detected type 2 diabetes *mellitus* patients (ADDITION-Eur. *Diabetologia* [Internet]. 2013 Aug 20 [cited 2014 Dec 17]; 2367-77. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 3824356&tool = pmcentrez&rendertype = abstract>
51. Sandbæk A, Griffin SJ, Sharp SJ, Simmons RK, Borch-Johnsen K, Rutten GEHM, et al. Effect of early multifactorial therapy compared with routine care on microvascular outcomes at 5 years in people with screen-detected diabetes: a randomized controlled trial: the ADDITION-Europe Study. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Jul [cited 2014 Dec 17]; 37 (7): 2015-23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24784827>
52. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Jul 26 [cited 2014 Nov 12]; 367 (4): 319-28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22686416>
53. Patel A. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New Engl J Med*. 2008; 358: 2560-72.
54. Gerstein H, Miller ME, Byington RP, Forest W, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med*. 2008; 358: 2545-59.
55. Abaira C, Colwell J, NUTTall F. Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type II diabetes (VA CSDM). Results of the feasibility trial. Veterans Affairs Cooperative Study in Type II Diabetes. *Diabetes Care*. 1995; 18: 1113-23.
56. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wart N. Long-term results of the kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2000; 23 ((Suppl.2)): B21-B29.

57. Prospective Diabetes Study U. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352 (Ukpbs 33): 837-53.
58. Duckworth W, Abairra C, Moritz T, Reda D, Ph D, Emanuele N, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *New Engl J Med*. 2009; 360: 129-39.

5.8 META DEL CONTROL GLUCÉMICO EN DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

5.8.1 Pregunta clínica 8

¿En personas adultas con diabetes *mellitus* tipo 2 y enfermedad cardiovascular, se requiere una individualización de la meta de control glucémico diferente a la meta de hemoglobina glicosilada menor de 7 %?

Pregunta en formato PICO

| Población | Intervención | Comparación | Desenlaces |
|---|---|---|---|
| En personas adultas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 y enfermedad cardiovascular | Tratamiento buscando metas de HbA1c < 7 % | Tratamiento buscando metas de HbA1c entre 7 y 8 % | 1. Mortalidad 2. Complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) 3. Complicaciones macrovasculares (ACV, IAM, EAP) 4. Hipoglucemia 5. Calidad de vida 6. HbA1c 7. Ganancia de peso 8. Abandono (adherencia) |

5.8.2 Fundamentación

La diabetes *mellitus* es uno de los principales problemas de salud pública que se presenta en el siglo XXI y constituye una pandemia rápidamente progresiva. En el mundo, más de 380 millones de personas tienen diabetes *mellitus* tipo 2 de las cuales la mayoría muere a causa de enfermedades cardiovasculares, en algunas partes constituyendo la segunda causa de muerte después del cáncer (1).

Las personas con diabetes *mellitus* tipo 2 tienen el doble de riesgo de presentar enfermedad cardiovascular cuando se comparan con pacientes sin diabetes, incluso después de excluir otros efectos cardiovasculares (2). Está estimado que la expectativa de vida de pacientes con diabetes *mellitus* a los 40 años, se acorte entre 6 a 7 años. Por esta razón, existe la imperiosa necesidad de contar con estrategias de tratamiento basadas en evidencia, que permitan manejar esta condición, con el fin de reducir la progresión de la enfermedad, mejorar calidad de vida y evitar efectos adversos indeseables. Teniendo en cuenta lo anterior, ha existido el interrogante respecto a la posibilidad de reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, al disminuir los niveles plasmáticos de glucosa, sin embargo esto no está definido claramente (1,3).

La resistencia a la insulina es un hallazgo común en prediabéticos y diabéticos y contribuye al desarrollo de enfermedad cardiovascular. Representa parte del síndrome metabólico o también llamado síndrome X (4) (obesidad central, hipertensión arterial, dislipidemia, hiperinsulinemia, disfunción endotelial y alteración de la fibrinólisis), cuyos componentes también constituyen factores de riesgo cardiovascular (5).

La disfunción a nivel endotelial desencadenada por la diabetes *mellitus*, incrementa el riesgo de enfermedad microvascular y macrovascular, afecta principalmente a las arterias coronarias, periféricas y las carótidas (5,6). Esto está dado por el compromiso de varias líneas celulares (células endoteliales, musculares lisas, plaquetas) involucradas en la formación de la placa aterosclerótica. La hiperglucemia promueve la inestabilidad de la placa de ateroma, produciendo desenlaces secundarios a este suceso (5,7).

La evidencia más convincente que muestra la relación entre diabetes *mellitus* tipo 2 y otros trastornos del metabolismo de la glucosa con enfermedad cardiovascular, proviene del estudio DECODE, en donde se analizó una cohorte europea con base en datos obtenidos de pruebas de tolerancia oral a la glucosa. Se observó un incremento en la mortalidad en pacientes con diabetes *mellitus* e intolerancia oral a la glucosa, pero no con alteración de la glucemia en ayunas (8). Anormalidades en la prueba de tolerancia oral a la glucosa, predice mortalidad global y mortalidad de origen cardiovascular, después de excluir otros factores de riesgo, a diferencia de la glucemia en ayunas que no es un predictor independiente (3).

Estudios de tipo prospectivo, muestran que la incidencia de los desenlaces cardiovasculares en pacientes diabéticos, están asociados directamente con el grado de hiperglucemia, medido como glucemia plasmática o niveles de hemoglobina glicosilada. Así, después de excluir otros factores de

riesgo del análisis, un incremento en 1 % en la HbA1c, está asociado a un aumento en 16 % del riesgo de presentar eventos cardiovasculares, entre 12 a 14 % de riesgo de muerte y 37 % de desarrollar de retinopatía y falla renal (9-11).

Una meta de HbA1c de 7 % es aceptada para reducir el riesgo de enfermedad microvascular (12). La evidencia de una meta de HbA1c en relación con riesgo de enfermedad macrovascular está menos establecida, esto puede ser explicado por la complejidad de la naturaleza de la diabetes *mellitus*, progresión y cronicidad de esta (13). Metas más estrictas de HbA1c por ejemplo niveles de 6,0-6,5 % podrían estar indicadas en pacientes jóvenes, del alto riesgo cardiovascular, individualizando el manejo, pero es importante garantizar no se presenten hipoglucemia u otros efectos adversos asociados. Pero la evidencia al respecto no es contundente y algunos estudios han demostrado que no todos los pacientes con enfermedad cardiovascular se benefician de manejo agresivo de la glucemia (14).

La relación que existe entre los niveles de hemoglobina glicosilada y eventos cardiovasculares y muerte, sugieren que la estrategia terapéutica para reducir estos niveles y las metas propuestas, pueden intervenir en estos desenlaces. Basados en lo anterior, es razonable plantear diferentes metas de HbA1c, de acuerdo a cada uno de los pacientes y sus comorbilidades

5.8.3 Protocolo de revisión de la literatura

| Alcance y objetivo de la recomendación | |
|---|---|
| Objetivo de la recomendación | Definir las metas de control glucémico en pacientes con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 y antecedente de enfermedad cardiovascular |
| Aspecto clínico | Manejo terapéutico |
| Usuarios | Médicos generales, especialistas y profesionales de la salud vinculados en el ámbito asistencial en la atención de pacientes con diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> 2 en los diferentes niveles de atención. |
| Escenario | Niveles de baja, mediana y alta complejidad de atención en salud en Colombia. |
| Población blanco | Adultos en Colombia, con diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> 2 y antecedentes de enfermedad cardiovascular. |

| | |
|-----------------------------------|--|
| Alternativas identificadas | Intervención: Control glucémico con HbA1c < 7 % para adultos con DM 2 y antecedente de enfermedad cardiovascular Comparación: Control glucémico con HbA1c entre 7 y 8 % para adultos con DM 2 y antecedente de enfermedad cardiovascular |
| Desenlaces críticos e importantes | Críticos: 1. Mortalidad 2. Complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) 3. Complicaciones macrovasculares (ACV, IAM, EAP) 4. Ganancia de peso 5. Abandono (adherencia) Importantes: 1. Calidad de vida 2. Hipoglucemia |

5.8.4 Resumen de hallazgos

El proceso de búsqueda de la evidencia nos permitió identificar múltiples revisiones sistemáticas (tabla 2) que evalúan el impacto del manejo intensivo de la diabetes (metas de HbA1c menores a 7 % comparado con manejo convencional). Ninguna de ellas evaluó exclusivamente pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular, sin embargo varias presentan análisis de subgrupos que permiten abordar la información disponible para esta población.

La revisión sistemática de la literatura de Buehler (46) se seleccionó como fuente principal de la evaluación dado que fue calificada como de alta calidad y actualizada más recientemente (Mayo 2011). Dicha RSL evaluó el impacto del manejo intensivo en el riesgo de mortalidad, eventos macrovasculares, eventos microvasculares e hipoglucemia severa. Se tuvieron en cuenta 6 estudios (59-64) primarios para un total 27.654 pacientes. De los 6 estudios solo 2 alcanzaron niveles de HbA1c < 7 % como meta de manejo en los pacientes asignados a control intensivo (59,60), los demás estudios alcanzaron en promedio niveles de HbA1c mayores o iguales a 7 % en el grupo de control intensivo. Los estudios incluidos en la revisión incluyeron sujetos mayores de 18 años con diagnóstico establecido de diabetes *mellitus* tipo 2 con un tiempo mínimo de seguimiento de 12 meses. En la

mayoría de los estudios hubo una proporción significativa de pacientes con enfermedades cardiovasculares previa, excepto por el UKPDS (63) y el estudio de Kumamoto (62).

Es importante resaltar la variabilidad entre los estudios, con periodos de seguimiento que iban desde 2,25 a 10 años, así mismo el UKPDS (63) incluyó pacientes con diagnóstico de novo de diabetes *mellitus* pero otros estudios incluyeron pacientes con diabetes *mellitus* da 10 o más años de evolución.

A continuación de mostraran los resultados para los desenlaces de interés.

5.8.4.1 Mortalidad global y cardiovascular

Buehler (46) determinó que el control estricto de los niveles de glucemia no impacta el riesgo de mortalidad global (RR 1,03 IC 95 % 0,90-1,17 $I^2 = 50$ %), ni el riesgo de mortalidad de origen cardiovascular (RR 1,04 IC 95 % 0,83-1,29 $I^2 = 60$ %), como se anota la heterogeneidad para estos desenlaces fue alta, por lo que el autor considero realizar diferentes análisis de subgrupos para determinar la fuente de la heterogeneidad, con respecto al objetivo de interés de la actual pregunta se dividieron los estudios en aquellos con pequeña proporción de pacientes con enfermedad cardiovascular como antecedente (menos del 20 %) y los que tenían más del 20 %, UKPDS (63) y Kumamoto (62) tuvieron menos del 20 % de sus pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular, para los otros 4 estudios se reportaron tasas de más del 20 %, estos últimos fueron combinados pero persistió la alta heterogeneidad $I^2 = 72$ %, el riesgo en este grupo de pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular tampoco fue impactado tras el control intensivo con una medida de riesgo de RR 1,13 (0,81 - 1,57).

El estudio ACCORD (55) tuvo como objetivo determinar si la terapia intensiva podría reducir los eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 quienes tenían antecedente de enfermedad cardiovascular o factores de riesgo cardiovascular, se incluyeron 10251 pacientes para un promedio de edad de 62,2 años con una media de HbA1c de 8,1 %, fueron asignados a un grupo de manejo intensivo cuyo objetivo era tener valores de HbA1c por debajo de 6 % o al grupo de terapia estándar con metas de HbA1c de 7-7,9 %; en el grupo de terapia intensiva un 36 % de los pacientes tenían antecedente de enfermedad cardiovascular y en el de terapia estándar el 35 %. Las metas de HbA1c rápidamente fueron alcanzadas en los grupos, tras 4 meses de manejo el promedio de HbA1c en el grupo intensivo fue de 6,7 % comparado con 7,5 % en la terapia estándar, pero en el grupo de terapia intensiva se documentó más hipoglucemia, ganancia de peso y retención de líquidos. En el

estudio se documentó mayor mortalidad en el grupo de manejo intensivo comparado con el de terapia estándar lo cual llevo a la finalización temprana del estudio después de un promedio de 3,5 años de seguimiento.

Para el resultado primario (muerte de causa cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal), hubo cierta evidencia de heterogeneidad entre los subgrupos pre-especificados, lo que sugiere que los pacientes en el grupo de terapia intensiva que no habían tenido un evento cardiovascular antes de la aleatorización ($p = 0,04$) o cuya HbA1c hemoglobina glucosilada fue 8,0 % o menos ($p = 0,03$) pudieron haber tenido menos eventos cardiovasculares mortales o no mortales que los pacientes en el grupo de tratamiento estándar.

El otro estudio que incluyo un porcentaje importante de pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular fue el ADVANCE (60) que aleatorizó a 11.140 pacientes con diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 a un grupo de manejo intensivo vs. manejo convencional para control de los niveles de glucemia, se realizó un seguimiento promedio de 5 años, tanto para el grupo de manejo convencional como el de manejo intensivo el 32 % de los sujetos tenían antecedente de enfermedad macrovascular representando 1796 y 1794 pacientes respectivamente. El efecto del control intensivo sobre los eventos macrovasculares y microvasculares fue consistente entre los participantes evaluados por subgrupos, para el sub grupo de interés con antecedente de enfermedad cardiovascular no se encontró diferencias en la reducción del riesgo entre los dos grupos de intervención.

Resultados similares son reportados en las revisiones sistemáticas publicadas por Hemmingsen (48), Wu Hong (49).

Al actualizar la RSL publicada por Buehler (46) se identificaron estudios *pos hoc* del estudio ACCORD, pero ninguno evaluaba de forma específica los pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular.

5.8.4.2 Eventos macrovasculares

Los resultados presentados por Buehler (46) mostraron que el manejo intensivo reduce el riesgo de infarto agudo de miocardio no fatal en un 15 % (RR 0,85 IC 0,76-0,95), sin evidencia de heterogeneidad con un $I^2 = 0$ %.

Con respecto al grupo de interés la revisión de la literatura identificada en las búsquedas permitió la identificación de la revisión sistémica desarrollada por Turnbull (65) la cual incluyó cuatro estudios (55,61,63,66) y realizó un análisis de subgrupos con tres de los cuatro estudios incluidos excluyendo el UKPDS con el fin de identificar el impacto de la intensificación del tratamiento en pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular sobre el riesgo de presentar eventos cardiovasculares mayores, se encontró no existía reducción del riesgo tras la intensificación en el grupo con antecedente HR: 1,00 (IC 95 % 0,89-1,13) comparado con aquellos que no tenían antecedentes HR: 0,84 (IC 95 % 0,75-0,94).

Con respecto a el riesgo de amputación asociada a enfermedad vascular periférica Buehler sugiere que no hay efecto significativo del tratamiento intensivo en la incidencia de (RR 0,69; IC 95 % 0,44-1,08; $I^2 = 0\%$). Este estimativo tiene sin embargo importante imprecisión asociada al bajo número de eventos presentados.

Buehler no encontró diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de accidente cerebrovascular no fatal (RR 1,02; 95 % CI [0,88-1,17]; $I^2 = 0\%$), Zhang (50) evaluó este desenlace incluyendo información de 9 experimentos clínicos aleatorizados con 59.197 pacientes, esta revisión tampoco encontró diferencias en el riesgo ataque cerebrovascular (RR, 0,96; IC 95 % 0,88-1,06).

5.8.4.3 Eventos microvasculares

La RSL publicada por Buehler (46), sugiere que el manejo intensivo con metas de HbA1c por debajo de 7 %, no se asocia a una disminución significativa en la incidencia de retinopatía diabética, definida como maculopatía, retinopatía proliferativa o necesidad de fotocoagulación retiniana (RR 0,75; IC 95 % 0,37-1,55; $I^2 = 65\%$), pero como se anota en la medida de heterogeneidad, este estimativo está muy limitado dado su alto valor, y el bajo número de eventos, lo que hace los resultados muy imprecisos. Llama sin embargo la atención que este manejo se asocia a una menor progresión de la retinopatía (RR 0,80; IC 95 % 0,71-0,91; $I^2 = 0\%$).

El estudio de Hemmingsen (48), reporta de forma discreta una disminución en la progresión de retinopatía a favor de la terapia intensiva, (RR 0,80, IC 95 % 0,67 - 0,94). Para este estudio la definición de progresión de retinopatía se basó en la escala “Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) scale”.

En lo referente a neuropatía, el control glucémico no estuvo asociado a menor frecuencia de neuropatía autonómica (RR 1,15; IC 95 % 0,72-1,86; $I^2 = 75$ %), sin embargo si se encontró menor incidencia de neuropatía periférica (RR 0,94; IC 95 % 0,89-0,99; $I^2 = 2$ %).

Buehler reporta que el tratamiento con metas de manejo intensivas (HbA1c < 7 %) no se asocia a una disminución significativa en la incidencia de nefropatía diabética (RR 0,69; 95 % CI [0,42-1,14]; $I^2 = 73$ %), produciendo sin embargo una reducción en la incidencia de microalbuminuria (RR 0,78; IC 95,65-0,92; $I^2 = 79$ %).

Para ninguno de estos desenlaces se dispone de datos específicos en pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular si bien los estudios primarios de donde provenían los incluían.

5.8.4.4 Hipoglucemia y ganancia de peso

El estudio de Buehler (46), demostró que el manejo intensivo con metas de HbA1c por debajo de 7 %, se asocia a un incremento clínica y estadísticamente significativo de 2,4 veces la incidencia de hipoglucemia, (RR 2,39; IC 95 % 1,79-3,18; $I^2 = 62$ %). Resultados similares son presentados por Hemmingsen (48).

5.8.5 Calidad del conjunto de la evidencia

En la tabla 1 se presenta el resumen de la evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia, para cada uno de los desenlaces seleccionados como críticos. Los perfiles GRADE de la evidencia están disponibles en el anexo 4.

Tabla 1. Calidad de la evidencia para definir indicación de intensificación de la meta de control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con antecedente de enfermedad cardiovascular (anexo 4)

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|--|----------------------------------|--------------------------------|
| Tratamiento intensificado dirigido a obtener metas de manejo con niveles de HbA1c < 7 %, vs. por encima de ese umbral. Análisis específicos en pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular. | Mortalidad cardiovascular | ⊕⊕⊕⊖ Moderada |
| | Eventos cardiovasculares mayores | ⊕⊕⊕⊖ Moderada |
| | Accidente cerebrovascular | ⊕⊕⊕⊖ Moderada |
| | Hipoglucemia | ⊕⊕⊕⊕ Alta |

5.8.6 Formulación de las recomendaciones

5.8.6.1 De la evidencia a las recomendaciones

5.8.6.1.1 Discusión de la evidencia

Las búsquedas sistémicas de la literatura identificaron varias revisiones sistemáticas que comparaban el manejo con hipoglucemiantes y/o insulina con el fin de llegar a metas de HbA1c por debajo de 7 % llamados intensivos vs. esquemas en los cuales el objetivo era HbA1c de 7 o mayores, a partir de dos revisiones (46,65) en las cuales se incluían y analizaban de forma independiente los pacientes con antecedente de enfermedad coronaria, de la revisión de Buehler (46) se documentó con respecto al riesgo de morir por causa cardiovascular, que cuando se comparaba el manejo intensivo vs. el convencional en pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular vs. aquellos que no la tenían no hubo cambio con respecto al riesgo al riesgo de morir por causa cardiovascular. Grupo con antecedente de enfermedad cardiovascular RR 1,13 (0,81-1,57) vs. sin antecedente RR 0,89 (0,74-1,08). Al analizar de forma independiente el estudio ACCORD (55) es importante resaltar que uno de los criterios de inclusión al estudio era el antecedente de enfermedad cardiovascular establecida, se encontró con respecto al desenlace primario combinado en el grupo con antecedente el manejo intensivo comparado con el convencional no generaba cambio en el riesgo de sufrir el desenlace

primario, en el grupo sin antecedente el manejo intensivo mostró un menor número de eventos (p: 0,04), pero cabe resaltar que el estudio fue terminado de forma temprana dada la documentación de mayor mortalidad en el grupo de manejo intensivo que en el convencional.

Turnbull (65) incluyó en su revisión sistémica tres estudios en los que se incluyeron pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular (55,61,66), el análisis de subgrupos con respecto al riesgo de presentar eventos cardiovasculares mayores mostró que al comparar la terapia intensiva con la convencional los pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular no presentaban reducción del riesgo de presentar eventos cardiovasculares mayores HR: 1,00 (IC 95 % 0,89-1,13) comparado con aquellos que no tenían antecedentes HR: 0,84 (IC 95 % 0,75-0,94).

De acuerdo a la evidencia presentada se consideró que la intensificación del manejo para llegar a metas de HbA1c menores de 7 % en pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular no mostraba reducción en el riesgo de morir, ni fallecer por causa de origen cardiovascular ni de presentar eventos cardiovasculares mayores. Con respecto a eventos cerebrovasculares y enfermedad microvascular, no se disponen datos específicos para este grupo de pacientes y por tanto no es posible sacar una conclusión al respecto.

5.8.6.1.2 Consideración de beneficios y riesgos

Dado que la evidencia no demostró un aumento en el beneficio que respalde intensificar el tratamiento para lograr niveles de HbA1c menor a 7 % en cuanto a desenlaces duros, tampoco hay evidencia para considerar un aumento de la meta establecida de 7 %, por tanto los pacientes con enfermedad cardiovascular, se debe pautar las mismas metas que la población general.

5.8.6.1.3 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los pacientes consideraron las conclusiones del grupo desarrollador que partieron de la evidencia estaban en concordancia con las expectativas frente al control y la enfermedad.

5.8.6.1.4 Implicaciones sobre los recursos

El panel considero que el análisis de los potenciales costos, apoyaba el sentido de las recomendaciones planteadas.

5.8.7 Recomendaciones

29. En los pacientes con DMT2 y antecedente de enfermedad cardiovascular, *no se recomienda* la intensificación del tratamiento para alcanzar un valor de HbA1c cercano al normal (HbA1c < 6,5 %).

REFERENCIAS

1. Holman RR, Sourij H, Califf RM. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes. Lancet. Elsevier Ltd; 7 de junio de 2014; 383 (9933): 2008-17.
2. Seshasai SRK, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med. 2011; 364: 829-41.
3. 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: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboratio. Eur Heart J. octubre de 2013; 34 (39): 3035-87.
4. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: The Bruneck Study. Diabetes. 1998; 47: 1643-9.
5. Stolar MW, Chilton RJ. Type 2 Diabetes, Cardiovascular Risk, and the Link to Insulin Resistance. Clin Ther. 2003; 25.
6. Tooke JE. Microvascular function in human diabetes: A physiological perspective. Diabetes. 1995. p. 721-6.
7. Glasser SP, Selwyn AP, Ganz P. Atherosclerosis: risk factors and the vascular endothelium. Am Heart J. 1996; 131: 379-84.
8. Balkau B. The DECODE study. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. Diabetes Metab. 2000; 26: 282-6.
9. Hamilton Health Miller ME, Byington RP, Forest W, Bigger JT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 2545-59.

10. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL. Meta-Analysis : Glycosylated Hemoglobin and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med.* 2004; 141 (6).
11. Khaw K, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of Hemoglobin A 1c with Cardiovascular Disease and Mortality in Adults : The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. *Ann Intern Med.* 2004; 141 (12).
12. The Diabetes Control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329 (14).
13. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2545-59.
14. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* junio de 2012; 35 (6): 1364-79.
15. Handelsman Y, Mechanick JL, Dagogo-jack S, Davidson JA. AACE Guidelines. American Association of clinical endocrinologist medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Diabetes Care.* 2011; 1-53.
16. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2013. *Diabetes Care.* 1 de enero de 2013; 36 (Supplement 1): S11-66.
17. Michigan Quality Improvement Consortium Guideline. Management of Diabetes Mellitus. *Management of Diabetes Mellitus.* 2013; 36 (January): 2013.
18. Funnell MM, Brown TL, Childs BP, Haas LB, Hoseney GM, Jensen B, et al. National standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care.* enero de 2012; 35 Suppl 1: S101-8.
19. Sherifali D, Fitzpatrick-lewis D, Peirson L, Ciliska D, Pottie K, Dunfield L, et al. Screening for Type 2 Diabetes in Adults. *CMAJ.* 2012.
20. Riethof M, Pl F, Lindvall B, Michels R, Connor OP, Redmon B, et al. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Adults How to cite this document : Copies of this ICSI Health Care Guideline may be distributed by any organization to the organization ' s Health Care Guideline : *Diagnosis and Management of Type 2.* ICSI. 2012; (April).
21. Sacks DB, Brunns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Clin Chem.* 1 de marzo de 2002; 48 (3): 436-72.
22. Colagiuri S, Davies D, Girgis S CR. National Evidence Based Guideline for Case Detection and Diagnosis of Type 2 Diabetes. *Diabetes Australia and the NHMRC C 2009., editor. AUSTRALIA;* 2009.

23. Instituto de Salud Carlos III M de C e I, Spain and Institute for Diabetes in Old People (IDOP) U. European Diabetes Working Party for Older People 2011 Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus (EDWPOP). 2011; 37 (3).
24. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008.
25. Recommandation D E Bonne Pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. 2013;
26. A.J. Scheen CM. RECOMMANDATIONS 2012 EN DIABÉTOLOGIE Prise en charge de l ' hyperglycémie dans le diabète de type 2 : une approche centrée sur le patient. 2012; (1): 623-31.
27. Ministry of Health of Malasya. Clinical Practice Guidelines on Management of type 2 Diabetes Mellitus. 4th Edition. 2009;
28. Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 7 de febrero de 2012; 156 (3): 218-31.
29. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Optimal Therapy Report. Optimal Therapy Recommendations for the Prescribing and Use of Second-Line Therapy for Patients with Diabetes Inadequately Controlled on Metformin. 2010; (August).
30. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A Clinical Impact Assessment. 2010; (May).
31. Menéndez, Sara Artola, Rubio, Lourdes Barutell, Badorrey, Belén Benito, Barrera, Francisco Carramiñana, Fernández, Lourdes Carrillo, Samper, José Manuel Comas, Espino JD, Loiola, Patxi Ezkurra, Nadal, Josep Franch, Madueño, Manuel Ferreiro, Soidan, Javier García, González, Rosario Iglesias, deSuárez, César Lozano, González, Esmeralda Martín, Manzano, José Luis Martín, Candela, Juan Martínez, Moreno, Ana Moreno, García, Ser V. Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la RedGDPS.
32. Gil-Velázquez, L. Sil-Acosta, M Aguilar-Sánchez L. Practice guideline. Diagnosis and treatment of type 2 diabetes mellitus. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2013511104-19. 2013; 51 (1).
33. México: Secretaría de Salud 2008. Guía de Practica Clínica. Diagnóstico, metas de control ambulatorio y referencia oportuna de la Diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención.
34. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer M-J, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the

- European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. enero de 2007; 28 (1): 88-136.
35. Canadian diabetes Association 2013. Clinical Practice Guideline For the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2013;
 36. Kasama K, Mui W, Lee WJ, Lakdawala M, Naitoh T, Seki Y, et al. IFSO-APC consensus statements 2011. *Obes Surg*. mayo de 2012; 22 (5): 677-84.
 37. MINISTERIO DE SALUD. GUÍA CLÍNICA DIABETES MELLITUS 2 TIPO. SANTIAGO de chile: Minsal. Guia Clínica Diabetes Mellitus 2. 2010.
 38. Working group of the Clinical Practice Guideline for type 2 Diabetes. Clinical Practice Guideline on type 2 Diabetes.
 39. U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine* Services Task Force Recommendation Statement. 2008; 148 (11).
 40. Czupryniak L. Guidelines for the management of type 2 diabetes: is ADA and EASD consensus more clinically relevant than the IDF recommendations? *Diabetes Res Clin Pract*. Elsevier Ireland Ltd; diciembre de 2009; 86 Suppl 1: S22-5.
 41. Blonde L. Current antihyperglycemic treatment guidelines and algorithms for patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. Elsevier Inc.; marzo de 2010; 123 (3 Suppl): S12-8.
 42. Moses A. Indian insulin guidelines: a year later and the road ahead. *J Assoc Physicians India*. abril de 2011; 59 Suppl (april): 23-4.
 43. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. AACE/ACE Consensus Statement Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus : An Algorithm for Glycemic Control AACE/ACE Glycemic Control Algorithm Cons. 2009; 15 (6).
 44. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. enero de 2009; 32 (1): 193-203.
 45. SIGN 50: A guideline developer's handbook [Internet]. [citado 26 de mayo de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>
 46. Buehler AM, Cavalcanti AB, Berwanger O, Figueiro M, Laranjeira LN, Zazula AD, et al. Effect of Tight Blood Glucose Control Versus Conventional Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Glycaemic Control in Diabetes. *Cardiovasc Ther*. junio de 2013; 31 (3): 147-60.

47. Erqou S, Lee C-TC, Suffoletto M, Echouffo-Tcheugui JB, de Boer RA, van Melle JP, et al. Association between glycated haemoglobin and the risk of congestive heart failure in diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* febrero de 2013; 15 (2): 185-93.
48. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 9 de enero de 2011; 343 (nov24 1): d6898-d6898.
49. Wu H, Xu M, Zou D, Han Q, Hu X. Intensive glycemetic control and macrovascular events in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med J (Engl).* octubre de 2010; 123 (20): 2908-13.
50. Zhang Y, Hu G, Yuan Z, Chen L. Glycosylated Hemoglobin in Relationship to Cardiovascular Outcomes and Death in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Gong Y, editor. *PLoS ONE.* 9 de agosto de 2012; 7 (8): e42551.
51. Cheng AYY, Leiter LA. Glucose lowering and cardiovascular disease: what do we know and what should we do?: *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* mayo de 2010; 17: S25-31.
52. MacIsaac RJ, Jerums G. Intensive Glucose Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *Heart Lung Circ.* octubre de 2011; 20 (10): 647-54.
53. Ferguson LD, Sattar N. Reducing cardiovascular disease risk in type 2 diabetes: is the focus on glycaemia warranted? *Diabetes Obes Metab.* mayo de 2013; 15 (5): 387-91.
54. Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, Li Q, Cooper ME, Colagiuri S, et al. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia.* marzo de 2012; 55 (3): 636-43.
55. Anderson RT, Narayan KMV, Feeney P, Goff D, Ali MK, Simmons DL, et al. Effect of intensive glycemetic lowering on health-related quality of life in type 2 diabetes: ACCORD trial. *Diabetes Care.* abril de 2011; 34 (4): 807-12.
56. Gitt AK, Schmieder RE, Duetting E, Bramlage P, Schneider S, Tschöpe D, et al. Achievement of recommended glucose and blood pressure targets in patients with type 2 diabetes and hypertension in clinical practice - study rationale and protocol of DIALOGUE. *Cardiovasc Diabetol.* 2012; 11: 148.
57. Yu D, Simmons D. Relationship between HbA1c and risk of all-cause hospital admissions among people with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 1 de diciembre de 2013; 30 (12): 1407-11.
58. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, et al. Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 9 de octubre de 2014; 371 (15): 1392-406.

59. Patel A. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New Engl J Med.* 2008; 358: 2560-72.
60. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 12 de junio de 2008; 358 (24): 2545-59.
61. Abairra C, Colwell JA, Nuttall FQ, Sawin CT, Nagel NJ, Comstock JP, et al. Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type II diabetes (VA CSDM). Results of the feasibility trial. *Veterans Affairs Cooperative Study in Type II Diabetes. Diabetes Care.* agosto de 1995; 18 (8): 1113-23.
62. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* abril de 2000; 23 Suppl 2: B21-9.
63. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol.* noviembre de 1999; 48 (5): 643-8.
64. Duckworth W, Abairra C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 8 de enero de 2009; 360 (2): 129-39.
65. Control Group, Turnbull FM, Abairra C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.* noviembre de 2009; 52 (11): 2288-98.
66. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 12 de junio de 2008; 358 (24): 2560-72.

TEMA 5: DETECCIÓN DE COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS

TIPO 2

Las personas con DMT2 tienen un riesgo 2 a 4 veces mayor de sufrir un evento coronario en comparación con las personas sin diabetes, y en estudios epidemiológicos se ha demostrado que este riesgo es equivalente al de personas sin diabetes con enfermedad coronaria.

Por ser un equivalente coronario, las personas que tienen DMT2 deben controlar estrictamente los factores de riesgo cardiovasculares, aplicando el mismo manejo estricto que se recomienda en prevención secundaria de enfermedad coronaria para el control de lípidos y presión arterial. Al aplicar este manejo se cuestiona la tamización de enfermedad coronaria mientras no sea sintomática. Las pruebas de tamización para enfermedad coronaria incluyen la prueba de esfuerzo convencional, prueba de estrés farmacológico con ecocardiografía o con imágenes de perfusión por medicina nuclear y la cuantificación del puntaje de calcio coronario por tomografía computarizada. El electrocardiograma suele hacerse de rutina en personas mayores de 40 años pero no se considera una prueba adecuada para tamización de enfermedad coronaria por su baja sensibilidad y especificidad.

El daño vascular producido por la hiperglucemia sostenida en el paciente con DMT2 también se manifiesta en los capilares como micro angiopatía. Las principales manifestaciones clínicas se ven en la retina (retinopatía), el glomérulo (nefropatía) y los nervios periféricos (neuropatía)

Como la DMT2 suele comenzar en forma silenciosa, puede transcurrir un tiempo largo desde el inicio de la enfermedad hasta el diagnóstico y no es infrecuente encontrar manifestaciones clínicas de micro angiopatía en el paciente con DMT2 recién diagnosticada. Esto obliga a la búsqueda sistemática (tamización) de estas complicaciones desde el inicio, y luego anualmente con el fin de evitar su progresión. La tamización de retinopatía se hace mediante la fotografía no midriática de la retina o por oftalmoscopia hecha por un profesional especializado. La tamización de nefropatía se hace midiendo la presencia de albúmina en la orina y la tasa de filtración glomerular. La tamización de neuropatía se hace evaluando la sensibilidad vibratoria y táctil en tobillos y pies.

5.9. TAMIZACION DE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES (CARDIOPATIA ISQUEMICA)

5.9.1 Pregunta clínica 9

¿En personas adultas con diabetes *mellitus* tipo 2 se debe hacer tamización de enfermedad cardiovascular?

Pregunta clínica en formato PICO

| Población | Intervención | Comparación | Desenlaces |
|---|--|--|---|
| Personas adultas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 > 40 años. | Realizar pruebas de tamización (pruebas de detección de isquemia convencional) y tratamiento según hallazgos | No tamización, y control de factores de riesgo (ejemplo: manejo de dislipidemia, tabaquismo, hipertensión) | 1. Mortalidad 2. Evento cardiovascular (IAM) 3. Complicación de cateterismo innecesario 4. Consecuencias de falsos negativos |

5.9.2 Fundamentación

La enfermedad cardiovascular, en particular la enfermedad coronaria, representa la principal causa de mortalidad y morbilidad en pacientes con diabetes (1,2). Desarrollándose en estos en forma temprana, con compromiso difuso y usualmente de múltiples vasos (3,4). Estas características de la enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos explica por qué los eventos coronarios agudos son más frecuentes, y el pronóstico a corto y largo plazo es peor (3).

Aproximadamente la mitad de los pacientes con diabetes que muere de enfermedad coronaria no tienen síntomas previos o antecedente de patología cardíaca (5). Y la presentación del infarto agudo de miocardio puede ser atípica, especialmente en mujeres. Por eso en personas con diabetes el evento

coronario agudo puede pasar inadvertido hasta que se manifiesta por sus secuelas (cardiopatía isquémica) (6).

El riesgo de desarrollar enfermedad coronaria es 2 a 4 veces más alto en personas con diabetes, y se puede detectar en un 20 a un 50 % de pacientes asintomáticos (7,8). El riesgo de desarrollar enfermedad coronaria en personas con diabetes es similar al de personas sin diabetes que ya han tenido un primer evento coronario, por lo cual la diabetes se considera un equivalente coronario (9). Teniendo en cuenta lo anterior la tamización de enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos sugeriría ser de gran valor (10).

Por ser la diabetes un equivalente coronario, las guías recomiendan que toda persona con diabetes sea sometida a un control estricto de los factores de riesgo cardiovascular mediante las intervenciones que han demostrado ser efectivas en prevención primaria y/o secundaria (11-13). Las intervenciones multifactoriales han demostrado ser efectivas en reducir la incidencia de eventos cardiovasculares en personas con diabetes (14).

Las pruebas que se utilizan actualmente para tamización de enfermedad coronaria incluyen la prueba de esfuerzo convencional, la prueba de esfuerzo con ecocardiografía o con imágenes de perfusión por medicina nuclear, la prueba de estrés farmacológico con ecocardiografía o con imágenes de perfusión por medicina nuclear y la cuantificación del puntaje de calcio coronario por tomografía computarizada. Los pacientes con pruebas de tamización positivas son candidatos a la realización de procedimientos diagnósticos invasivos como la angiografía coronaria o el ultrasonido intravascular (IVUS) que a su vez pueden ser terapéuticos cuando se complementan con angioplastia e implantación de *stents* intracoronarios.

Lo anterior podría sugerir que la tamización de enfermedad coronaria en individuos diabéticos asintomáticos permitiría diagnosticarla en estadios más tempranos, antes de la ocurrencia de manifestaciones clínicas, y por ende debería mejorar el pronóstico cardiovascular. Sin embargo el uso clínico de la tamización de enfermedad coronaria en pacientes diabéticos asintomáticos es muy controversial y su verdadero impacto en el pronóstico cardiovascular permanece incierto (15-17).

5.9.3 Protocolo de revisión de la literatura

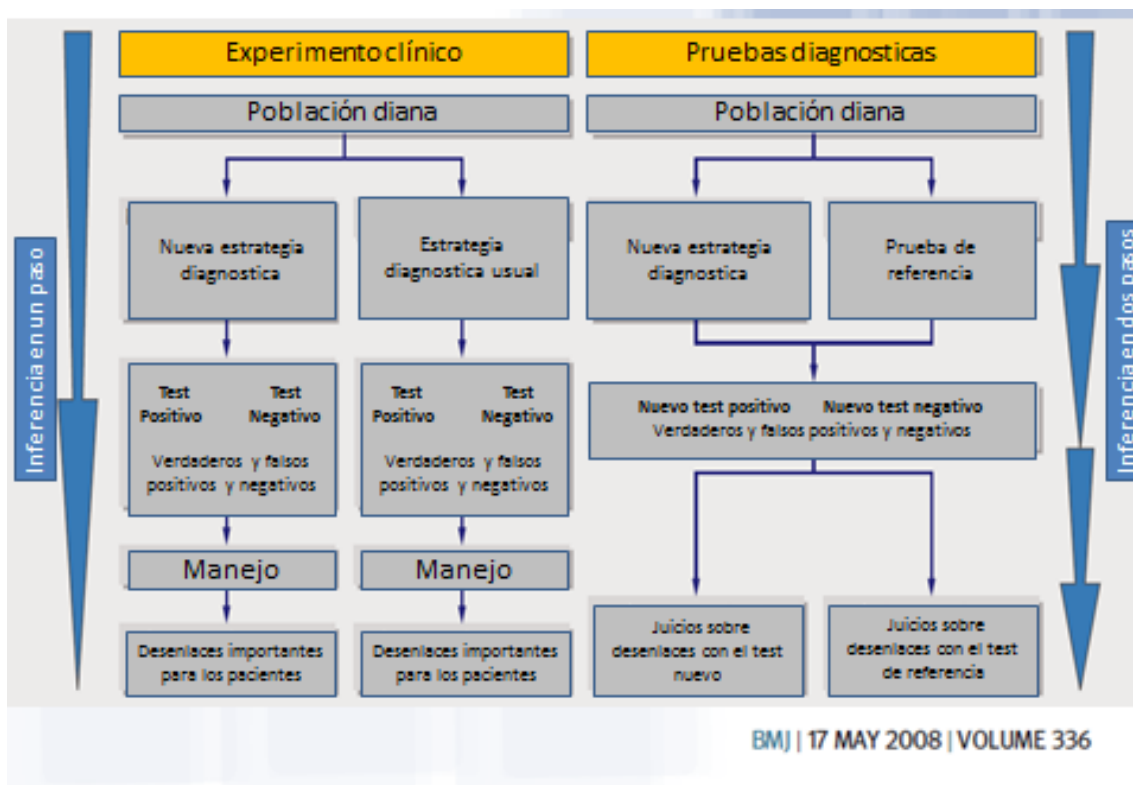
| Alcance y objetivo de la recomendación | |
|---|---|
| Objetivo de la recomendación | Definir si se debe realizar tamización de enfermedad cardiovascular con pruebas de detección de isquemia convencional en pacientes con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 mayores de 40 años. |
| Aspecto clínico | Tamización cardiovascular |
| Usuarios | Médicos generales, especialistas y profesionales de la salud vinculados en el ámbito asistencial en la atención de pacientes con diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> 2 en los diferentes niveles de atención. |
| Escenario | Niveles de baja, mediana y alta complejidad de atención en salud en Colombia. |
| Población blanco | Adultos en Colombia, mayores de 40 años con diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> 2. |
| Alternativas identificadas | <p>Intervención: Tamización de enfermedad cardiovascular con pruebas de detección de isquemia convencional y tratar según hallazgos.</p> <p>Comparación: No tamización y control de factores de riesgo</p> |
| Desenlaces críticos e importantes | <p>Críticos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mortalidad 2. Evento cardiovascular (IAM) 3. Complicación de cateterismo innecesario <p>Importantes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Consecuencias de falsos negativos |

5.9.4 Resumen de hallazgos

De acuerdo con la metodología propuesta por el sistema GRADE, se procedió a evaluar la tamización de enfermedad coronaria a través de pruebas de detección de isquemia, como una estrategia diagnóstico-terapéutica de un solo paso (figura 1). Buscamos estudios en los que en un primer grupo se hubiesen realizado pruebas de detección de isquemia, y se haya realizado tratamiento acorde con

los resultados, comparado con un segundo grupo en el que no se hayan realizado tamización con pruebas de detección de isquemia inicialmente, y por tanto solo se realizaron intervenciones a los pacientes que finalmente presentaron síntomas durante el seguimiento del estudio. De acuerdo con este enfoque, los desenlaces a evaluar son directamente los seleccionados como críticos o importantes a esta pregunta, es decir mortalidad, infarto agudo de miocardio, y aparición de complicaciones asociadas a realización de procedimientos innecesarios, en este caso las asociadas a arteriografías coronarias o procedimientos de revascularización miocárdica.

Figura 1. Enfoque propuesto por la metodología GRADE para estrategias diagnóstico terapéuticas. Tomado de la Guía metodológica para el desarrollo de Guías de práctica clínica (63)



5.9.4.1 Evidencia de la tamización cardiovascular con medicina nuclear

El ensayo clínico realizado por Lièvre 2011 (16) cumplió criterios para ser considerado de alta calidad de acuerdo a la evaluación SIGN. Este estudio evalúa el impacto de la realización de tamización cardiovascular en pacientes diabéticos asintomáticos, a quienes se realizó detección de isquemia silente a través de prueba de esfuerzo, o en aquellos pacientes en los que no pudieron desarrollar la prueba de estrés ejercicio, se utilizó la prueba de tomografía de emisión de protones con dipiridamol (SPECT). Los resultados fueron evaluados por un cardiólogo quien tomo las medidas terapéuticas que considero apropiadas y realizo seguimiento a través del tiempo.

A los pacientes en el grupo de control, no se les realizaron pruebas de tamización, y fueron manejados de acuerdo a los protocolos sin ser referidos al cardiólogo.

Como criterio de inclusión los pacientes debían ser diabéticos tipo 2 asintomáticos, el rango de edad estuvo entre 55 a 75 años, estar libres de episodios previos de enfermedad coronaria, y al menos dos de los siguientes factores de riesgo como: albuminuria > 30 mg/L o > 30 mg/24 horas, hipertensión tratada o no, dislipidemia tratada o no, enfermedad arterial periférica, historia de cardiopatía isquémica transitoria, historia familiar de enfermedad cardiovascular a temprana edad.

Los desenlaces primarios, evaluados durante un periodo de seguimiento de 4 años fueron: muerte por cualquier causa, IAM no fatal, ACV no fatal, falla cardiaca que requiriera intervención u hospitalización.

En total se incluyeron 631 pacientes de 45 hospitales franceses los cuales fueron aleatorizados en los dos grupos de tratamiento: 316 al grupo de tamización y 315 al grupo de cuidado usual.

En el grupo de tamización (73 %) fueron llevados a prueba de esfuerzo y 31 % a SPECT, los resultados fueron anormales o inciertos en 68 pacientes (21,5 %). Con los resultados de estas pruebas el 12 % fueron llevados a arteriografía coronaria. De ellos 9 requirieron finalmente angioplastia y 3 pacientes fueron llevados a cirugía de *bypass* coronario.

Al menos un desenlace primario (definido como muerte de origen cardiovascular o infarto agudo de miocardio no fatal) se presentó en 28 pacientes en el grupo de tamización y en 26 pacientes del grupo control, sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, HR: 1,0 (IC 95 % 0,59-1,71). Vale la pena hacer énfasis en que el bajo número de eventos conlleva importante imprecisión del estimativo.

El estudio reportó que en el grupo de tamización se presentó un número menor de infartos de miocardio y un número mayor de ACV en comparación con el grupo control, sin embargo las diferencias no alcanzaron significancia estadística. Los eventos coronarios ocurrieron en 13 pacientes en el grupo de tamización y 15 pacientes en el grupo de control (HR = 0,77; IC 95 % 0,37-1,63).

Llama la atención que a largo plazo se realizaron un número similar de procedimientos de revascularización en ambos grupos, 18 pacientes en el grupo de tamización y en 21 pacientes en el grupo control ($p = 0,61$). El tratamiento médico fue similar que al inicio del estudio, en el grupo de tamización reportó un aumento en el consumo de antiplaquetarios, sin embargo la mayoría de los pacientes fue tratado con IECAS/ARA II (70 %).

El segundo estudio que identificamos en nuestra búsqueda corresponde a DIAD (15) (estudio de detección de isquemia en diabéticos asintomáticos, por sus siglas en inglés), publicado por Young cols. 2010 (15) evaluado con alta calidad, incluyó 1123 pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 con características similares a los pacientes incluidos en el estudio de Lièvre, de 14 hospitales de Estados Unidos y Canadá, los cuales fueron aleatorizados de manera sistemática en dos grupos: un grupo de tamización el cual incluyó 561 pacientes para realización de prueba de perfusión miocárdica con adenosina -Tc-99m y un grupo de control con 562 pacientes a los que no se le realizó tamización. Similar al estudio previo, el tratamiento basado en estos resultados fue definido por el cardiólogo tratante. Los desenlaces primarios del estudio fueron: muerte cardiovascular e IM no fatal. Los desenlaces secundarios fueron: angina inestable, falla cardíaca, ACV. El tiempo medio de seguimiento fue de 5 años.

El estudio reportó 15 pacientes presentaron IM no fatal y 8 muertes por causas cardíacas, en el grupo de tamización comparado con el grupo control en el cual se reportó 10 IM no fatal, y 7 muertes por causa cardíaca (HR: 0,88 IC 95 % 0,44-1,8).

La tasa acumulativa de eventos cardiovasculares a 5 años fue de 2,9 %, lo que es equivalente a una incidencia de 0,6 % por año.

Similar a lo reportado en el estudio DYNAMIT (16) la proporción final de pacientes que requirieron procedimientos de revascularización fue similar entre los 2 grupos, e incluso levemente mayor en el grupo de 5,5 % en el grupo de tamización, y 7,8 % en el grupo de control (HR, 0,71; 95 % IC , 0,45-1,1; $P = .14$), esta diferencia no alcanzó significancia estadística.

El valor predictivo negativo de tener un prueba de perfusión miocárdica normal en pacientes asintomáticos fue de 98 % y el valor predictivo positivo de tener una prueba de perfusión miocárdica para cualquier anormalidad fue de 6 % y 12 % para pacientes con defectos moderados o mayores. Lo que refuerza la idea de que la inmensa mayoría de arteriografías realizadas con base en los resultados de pruebas de detección de isquemia por tamización son innecesarias.

Liévre presenta adicionalmente un análisis sumatorio de los pacientes incluidos en DIAD (15) y el DYNAMIT (16). Encontrando que no hay impacto significativo de la tamización en la incidencia de IAM no fatal RR 0,61 (IC 95 % 0,29, 1,29) o muerte por cualquier causa RR 1,18 (IC 95 % 0,72, 1,93). En ambos estudios la prevalencia de las anormalidades encontradas en el SPECT fue similar. Además se reporta que en el estudio DIAD (15) las muertes por cualquier causa (0,62 %), así como muerte de origen cardiovascular (1,27 %) y IM no fatal (0,95 %), fue menor que los reportados por el estudio DYNAMIT (16), lo cual puede estar asociado a que estos pacientes no tenían necesariamente otros factores de riesgo.

El estudio de cohortes publicado por Sultan, 2005 (50) evaluó la tasa de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos tipo 2 asintomáticos, que fueron llevados a prueba de perfusión miocárdica. Incluyó 419 pacientes, quienes además de la diabetes *mellitus* debían presentar al menos uno de los siguientes factores de riesgo: hipertensión, tabaquismo, dislipidemia, historia temprana de enfermedad coronaria en familiares cercanos. Los pacientes fueron llevados a prueba de esfuerzo convencional monitoreados con electrocardiograma, y en aquellos pacientes que presentaron una prueba anormal, fueron llevados a prueba de perfusión miocárdica con Tc-99m. El periodo de seguimiento del estudio fue de 5 años.

71 pacientes de 419 presentaron defectos en más de 3 segmentos con la prueba de perfusión miocárdica, por lo que fueron llevados a arteriografía coronaria, de ellos 15 presentaron simultáneamente alteraciones en la prueba de esfuerzo convencional. Adicional a estos, 37 pacientes con perfusión miocárdica normal, presentaron anormalidades en la prueba de esfuerzo convencional, por lo que también fueron llevados a arteriografía coronaria.

El tratamiento posterior a los hallazgos fueron los siguientes: 10 pacientes fueron llevados a *by pass* coronario y 13 fueron llevados a angioplastia coronaria percutánea.

Durante el tiempo de seguimiento, se presentaron dos eventos cardiacos duros en 2 pacientes (IM fatal y no fatal) y en 12 pacientes se presentaron eventos cardiacos menores (falla cardiaca, angina

inestable), 6 pacientes murieron de causas no cardíacas (4 por malignidades, 1 por suicidio, 1 por hemorragia gastrointestinal).

La tasa anual de eventos cardiovasculares duros fue de 0,2 %. Esta tasa es similar a la reportada por los estudios DIAD (15) y DYNAMIT (16)

5.9.4.2 Evidencia de la tamización cardiovascular ecocardiograma de estrés y con prueba de esfuerzo convencional

El estudio publicado por Faglia cols. 2005 (49), calificado como de calidad metodológica aceptable de acuerdo a los criterios definidos por SIGN, evaluó el impacto de realizar tamización de enfermedad coronaria en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 de alto riesgo definidos como aquellos que presenten más de 2 factores de riesgo (dislipidemia, hipertensión arterial, albuminuria, tabaquismo o historia familiar de enfermedad coronaria). El estudio incluyó 144 pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 en un rango de edad entre 45 a 76 años, aleatorizados en dos grupos: un grupo de tamización (72 pacientes) en los que se llevó a cabo ecocardiograma de estrés con dipiridamol y prueba de esfuerzo convencional con electrocardiograma (EKG); y un grupo control (72 pacientes) a los que no se le realizó tamización cardiovascular. En las pruebas fueron positivas cuando: en la prueba de esfuerzo con EKG mostraba elevación del segmento ST > 0,1 mV o depresión > 0,2 del segmento ST, y para la prueba de ecocardiografía de estrés con dipiridamol fue positiva cuando anomalías en las paredes fue observada en más de dos segmentos. Los pacientes con tamización positiva se les realizó arteriografía coronaria además fueron remitidos a evaluación y manejo por el cardiólogo.

En el grupo de tamización la prueba de esfuerzo con electrocardiograma solo en 3 pacientes fue positiva para isquemia inducible, para la prueba de ecocardiograma de estrés con dipiridamol, 15 pacientes fueron positivos con baja y altas dosis, de los cuales 14 fueron llevados a angiografía coronaria, de estos 4 pacientes fueron llevados a *by pass* coronario.

El seguimiento del estudio fue de 52 semanas para el grupo de control y 54 semanas para el grupo control, durante ese tiempo ningún paciente murió por causas no coronarias.

El número de eventos de infarto presentado durante el seguimiento fue muy bajo, evidenciándose 1 caso en el grupo en que se realizó tamización y 11 eventos (3 eventos de IAM fatal y 8 de IAM no fatal). La proporción de eventos fue significativamente menor en el grupo de tamización con un RR 0,07 (IC 95 % 0,008-0,565 p = 0,013). Vale la pena resaltar sin embargo que este estudio tiene importantes

limitaciones asociado al bajo número de eventos, y el tiempo de seguimiento que fue corto. Adicionalmente llama la atención que los pacientes que fueron llevados a tamización fueron sistemáticamente diferentes al demostrarse niveles clínicamente y estadísticamente diferentes en los niveles de colesterol y albuminuria. Por último este estudio fue realizado hace casi 20 años, momento en que no estaban disponibles múltiples intervenciones que utilizamos hoy en día para manejo de enfermedad coronaria.

5.9.4.3 Evidencia de la tamización de enfermedad coronaria con arteriografía coronaria de Alta resolución por arteriografía coronaria

Un ensayo clínico aleatorizado publicado por Muhlestein, 2014 (17), evaluó el impacto de la realización de pruebas de detección de enfermedad coronaria con angiografía coronaria de alta resolución por tomografía computarizada (ACTC), en pacientes diabéticos tipo 1 o tipo 2 asintomáticos, sobre los desenlaces primarios como mortalidad, infarto agudo de miocardio no fatal y angina inestable que requiriera hospitalización. Incluyó 900 pacientes diabéticos tipo 1 o tipo 2 de 45 hospitales, aleatorizados en dos grupos: un grupo de tamización con ACTC, con 452 pacientes quienes fueron manejados de acuerdo a los protocolos y a los resultados de la prueba de tamización, y un grupo control sin tamización con ACTC con 448 pacientes quienes fueron manejados de acuerdo a las guías y protocolos actuales. La presencia de los desenlaces primarios (mortalidad, infarto agudo de miocardio no fatal y angina inestable que requiriera hospitalización) en el grupo de tamización fue 5,6 % comparado con 7,9 % en el grupo control HR, 0,69 (IC95 %, 0,41-1,16); $P = .16$. el estudio reportó que se presentó en 61 pacientes (14 %) se realizó prueba de estrés coronario y en 36 pacientes (8 %) se realizó angiografía diagnóstica, respectivamente, lo que resultó que en 26 pacientes (5,8 %) fueran llevados procedimientos de revascularización coronaria, 19 pacientes con intervención percutánea y 7 pacientes llevados a cirugía de *by pass* coronario para multivaso.

Tabla 1. Resumen de la evidencia disponible acerca del impacto de la tamización cardiovascular sobre desenlaces cardiovasculares en paciente con diabetes tipo 2 asintomáticos

| Referencia/ Tipo de estudio | Intervención | Desenlaces | Número de estudios | Tamaño del efecto (IC 95 %) |
|--------------------------------|--|--|--------------------|---|
| Lièvre, 2011 ECA | Grupo de tamización con SPECT* o prueba de esfuerzo vs. grupo control | IAM no fatal | 1 | (HR = 0,77; IC 95 % 0,37-1,63) |
| | | Al menos un desenlace primario** | 1 | HR (ajustada) = 1,00; 95 % CI 0,59 to 1,71) |
| Young, 2010 ECA | Grupo de tamización con prueba de perfusión miocárdica con adenosina -Tc-99m vs. Grupo control | Desenlace primario (IM no fatal y muerte cardiovascular) | 1 | (HR: 0,88 % IC 95 % 0,44-1,8) |

Abreviaturas: MA: Metaanálisis, RSL: revisión sistemática de la literatura, HR: Riesgo relativo, DM: Diferencia de medias.
*SPECT: tomografía de emisión de protones con dipiridamol. **: ACV no fatal, Falla cardiaca que requiriera intervención u hospitalización, muerte por causa cardiovascular.

5.9.5 Calidad del conjunto de la evidencia

En la tabla 2 se presenta el resumen de la evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia, para cada uno de los desenlaces seleccionados como críticos. Los perfiles GRADE de la evidencia están disponibles en el anexo 4.

Tabla 2. Calidad de la evidencia para la recomendación sobre tamización cardiovascular

(anexo 4)

| Intervención | Desenlace | Calidad del conjunto de la evidencia |
|--|-------------------------------------|---|
| Tamización coronaria SPECT | Mortalidad general y cardiovascular | ⊕⊕⊖⊖ baja |
| Tamización coronaria SPECT | Infarto agudo de miocardio | ⊕⊕⊖⊖ baja |
| Tamización coronaria con prueba de esfuerzo convencional | Mortalidad general y cardiovascular | ⊕⊕⊖⊖ baja |
| Tamización coronaria con prueba de esfuerzo convencional | Infarto agudo de miocardio no fatal | ⊕⊕⊖⊖ Baja |
| Tamización coronaria con perfusión miocárdica | Mortalidad general y cardiovascular | ⊕⊕⊖⊖ Baja |
| Tamización coronaria con perfusión miocárdica | Infarto agudo de miocardio no fatal | ⊕⊕⊖⊖ Baja |
| Tamización coronaria con ecocardiograma de stress | Mortalidad general y cardiovascular | ⊕⊕⊖⊖ Baja |
| Tamización coronaria con ecocardiograma de stress | Infarto agudo de miocardio no fatal | ⊕⊕⊖⊖ Baja |

5.9.6 Formulación de las recomendaciones

5.9.6.1 De la evidencia a las recomendaciones

5.9.6.1.1 Discusión de la evidencia

A partir de la evidencia presentada de los estudios DINAMIT (32), DIAD (33), y FACTOR TIMI 64 la realización de pruebas de tamización para enfermedad coronaria en pacientes con diabetes tipo 2 asintomáticos con y sin factores de riesgo cardiovascular adicionales, no reduce la incidencia de eventos cardiovasculares ni muestra diferencias en la frecuencia de revascularizaciones que de todos

modos terminan haciéndose en los pacientes no tamizados cuando presentan síntomas. De hecho, la frecuencia de eventos cardiovasculares es baja en todos estos estudios, indicando que el mayor efecto se debe al control adecuado de los factores de riesgo cardiovasculares. Resultados similares se encontraron cuando se realizó la tamización con arteriografía coronaria de alta resolución.

5.9.6.1.2 Balance de riesgos y beneficios

Según los estudios clínicos abordados en la guía, realizar pruebas de tamización para enfermedad coronaria (prueba de esfuerzo convencional, prueba de estrés farmacológico con ecocardiografía o con imágenes de perfusión por medicina nuclear y la cuantificación del puntaje de calcio coronario por tomografía computarizada) muestran un valor predictivo negativo del 98 %, que nos ayudaría a descartar enfermedad coronaria en aquellos pacientes que verdaderamente no presentan la enfermedad, sin embargo estos mismos estudios muestran un valor predictivo positivo bajo del 6 al 12 %, que nos ayuda a concluir que la mayoría de arteriografías realizadas con base en éstos resultados de tamización son innecesarios. Por otro lado, los exámenes invasivos conllevan un riesgo que supera el beneficio atribuible a la intervención de los verdaderos positivos.


5.9.6.1.3 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Para los pacientes el alto valor predictivo negativo de las pruebas de tamización para enfermedad coronaria es importante porque disminuiría la ansiedad relacionada con la presencia de enfermedad coronaria silente y da mayor seguridad. Este es un punto a tener en cuenta cuando el paciente practica actividad física vigorosa y tiene la opción de escoger estas pruebas sin limitantes de tipo económico o de disponibilidad.

5.9.6.1.4 Implicaciones sobre los recursos

Teniendo en cuenta los altos costos de las pruebas de tamización mencionadas anteriormente, que no tienen un impacto clínicamente significativo sobre los desenlaces de los pacientes con diabetes tipo 2 asintomáticos, y que no han demostrado beneficio a pesar de tener un valor predictivo negativo alto, no se consideran necesarias en pacientes con diabetes tipo 2 asintomáticos.

5.9.7 Recomendaciones

30. En los pacientes con DMT2 sin síntomas de insuficiencia coronaria, se sugiere *no hacer* tamización para enfermedad arterial coronaria. 

Recomendación débil en contra.

Calidad de la evidencia Baja ⊕⊖⊖⊖

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA

- En todo paciente con DMT2 se deben manejar los factores de riesgo cardiovascular como si se tratara de una persona con enfermedad coronaria establecida, con excepción de la aspirina en bajas dosis que todavía no se recomienda en todas las personas con DMT2 sin enfermedad cardiovascular establecida.
- El proceso diagnóstico de enfermedad coronaria se debe iniciar cuando el paciente presente síntomas sugestivos de enfermedad coronaria, y según los hallazgos se procederá al tratamiento oportuno y apropiado.
- La persona con DMT2 debe conocer cuáles son los síntomas clásicos de isquemia coronaria y los no clásicos como disnea de aparición repentina, para que los pueda identificar oportunamente.
- El proceso diagnóstico de enfermedad coronaria se debe iniciar cuando el paciente presente síntomas sugestivos de enfermedad coronaria, y según los hallazgos se procederán al tratamiento oportuno y apropiado.
- La persona con DMT2 debe conocer cuáles son los síntomas clásicos de isquemia coronaria y los no clásicos como disnea de aparición repentina, para que los pueda identificar oportunamente.

REFERENCIAS

1. Morrish NJ, Wang S-L, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 2001 Sep; 44 (S2): S14-S21. Available from: <http://link.springer.com/10,1007/PL00002934>
2. Hammoud T, Tanguay J-F, Bourassa MG. Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2000 Aug; 36 (2): 355-65. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109700007324>
3. Lorusso R, Pentiricci S, Raddino R, Scarabelli TM, Zambelli C, Villanacci V, et al. Influence of Type 2 Diabetes on Functional and Conduits. 2003; 52 (November).
4. koistinen. The Prevalence of Silent Ischemia in Turkish Patients with Type 2 Diabetes *Mellitus*. 2005; (7): 351-5.
5. Ni H, Coady S, Rosamond W, Folsom AR, Chambless L, Russell SD, et al. Trends from 1987 to 2004 in sudden death due to coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* [Internet]. Mosby, Inc.; 2009 Jan [cited 2015 Jan 28]; 157 (1): 46-52. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 2615388&tool = pmcentrez&rendertype = abstract>
6. Jouven X, Lemaître RN, Rea TD, Sotoodehnia N, Empana J-P, Siscovick DS. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* [Internet]. 2005 Oct [cited 2015 Jan 28]; 26 (20): 2142-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15980034>
7. Wackers FJT, Young LH, Inzucchi SE, Chyun D a., Davey J a., Barrett EJ, et al. Detection of Silent Myocardial Ischemia in Asymptomatic Diabetic Subjects: The DIAD study. *Diabetes Care* [Internet]. 2004 Jul 26; 27 (8): 1954-61. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10,2337/diacare.27.8.1954>
8. Bhatia LC, Singal R, Jain P, Mishra N, Mehra V. Detection of silent myocardial ischaemia in asymptomatic diabetic patients during treadmill exercise testing. *High Blood Press Cardiovasc Prev* [Internet]. 2012 Sep 1; 19 (3): 137-42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22994582>
9. Haffner sm. Mortality from coronary heart disease in subjects with a nd with out t ype 2 diabetes mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. 1998; 229-34.
10. Cosson E, Nguyen MT, Chanu B, Banu I, Chiheb S, Balta C, et al. Cardiovascular risk prediction is improved by adding asymptomatic coronary status to routine risk assessment in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* [Internet]. 2011 Sep [cited 2015 Jan 28]; 34 (9): 2101-7. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 3161257&tool = pmcentrez&rendertype = abstract>

11. Baigent C, Keech a, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* [Internet]. 2005 Oct 8 [cited 2014 Jul 17]; 366 (9493): 1267-78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16214597>
12. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009 May 30 [cited 2014 Dec 21]; 373 (9678): 1849-60. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 2715005&tool = pmcentrez&rendertype = abstract>
13. Ja A, Leiva V, Jm W. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes *mellitus* (Review). 2013; (10).
14. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Feb 7; 358 (6): 580-91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18256393>
15. Young L. Cardiac Outcomes After Screening for Asymptomatic Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes: The DIAD Study: A Randomized Controlled Trial. 2010; 301 (15): 1547-55.
16. Lièvre MM, Moulin P, Thivolet C, Rodier M, Rigalleau V, Penfornis A, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011 Jan [cited 2014 Dec 18]; 12 (1): 23. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 3036634&tool = pmcentrez&rendertype = abstract>
17. Muhlestein JB, Lappé DL, Lima J a C, Rosen BD, May HT, Knight S, et al. Effect of Screening for Coronary Artery Disease Using CT Angiography on Mortality and Cardiac Events in High-Risk Patients With Diabetes: The FACTOR-64 Randomized Clinical Trial. *Jama* [Internet]. 2014 Nov 17 [cited 2014 Nov 18]; 312 (21): 2234-43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25402757>
18. Handelsman Y, Mechanick JI, Dagogo-jack S, Davidson JA. AACE Guidelines. American Association of clinical endocrinologist medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes *mellitus* comprehensive care plan. *Diabetes Care*. 2011; 1-53.

19. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2013. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Jan 1; 36 (Supplement 1): S11-S66. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_1/S11.short
20. Michigan Quality Improvement Consortium Guideline. Management of Diabetes *Mellitus*. Management of Diabetes *Mellitus*. 2013; 36 (January): 2013.
21. Funnell MM, Brown TL, Childs BP, Haas LB, Hosey GM, Jensen B, et al. National standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 May 27]; 35 Suppl 1: S101-8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 3632167&tool = pmcentrez&rendertype = abstract>
22. Sherifali D, Fitzpatrick-lewis D, Peirson L, Ciliska D, Pottie K, Dunfield L, et al. Screening for Type 2 Diabetes in Adults. *CMAJ*. 2012;
23. Riethof M, Pl F, Lindvall B, Michels R, Connor OP, Redmon B, et al. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes *Mellitus* in Adults How to cite this document : Copies of this ICSI Health Care Guideline may be distributed by any organization to the organization ' s Health Care Guideline : Diagnosis and Management of Type 2. ICSI. 2012; (April).
24. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes *Mellitus*. *Clin Chem* [Internet]. 2002 Mar 1 [cited 2014 May 26]; 48 (3): 436-72. Available from: <http://www.clinchem.org/content/48/3/436.full>
25. Colagiuri S, Davies D, Girgis S CR. National Evidence Based Guideline for Case Detection and Diagnosis of Type 2 Diabetes. *Diabetes Australia and the NHMRC C 2009.*, editor. AUSTRALIA; 2009.
26. Instituto de Salud Carlos III M de C e I, Spain and Institute for Diabetes in Old People (IDOP) U. European Diabetes Working Party for Older People 2011 Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes *Mellitus* (EDWPOP). 2011; 37 (3).
27. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008.
28. Recommandation D E Bonne Pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. 2013;
29. A.J. Scheen CM. RECOMMANDATIONS 2012 EN DIABÉTOLOGIE Prise en charge de l ' hyperglycémie dans le diabète de type 2 : une approche centrée sur le patient. 2012; (1): 623-31.

30. Ministry of Health of Malaysia. Clinical Practice Guidelines on Management of type 2 Diabetes *Mellitus*. 4th Edition. 2009;
31. Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes *mellitus*: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* [Internet]. 2012 Feb 7; 156 (3): 218-31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312141>
32. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Optimal Therapy Report. Optimal Therapy Recommendations for the Prescribing and Use of Second-Line Therapy for Patients with Diabetes Inadequately Controlled on Metformin. 2010; (August).
33. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A Clinical Impact Assessment. 2010; (May).
34. Menéndez, Sara Artola, Rubio, Lourdes Barutell, Badorrey, Belén Benito, Barrera, Francisco Carramiñana, Fernández, Lourdes Carrillo, Samper, José Manuel Comas, Espino JD, Loiola, Patxi Ezkurra, Nadal, Josep Franch, Madueño, Manuel Ferreiro, Soidan, Javier García, González, Rosario Iglesias, deSuárez, César Lozano, González, Esmeralda Martín, Manzano, José Luis Martín, Candela, Juan Martínez, Moreno, Ana Moreno, García, Ser V. Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la RedGDPS.
35. Gil-Velázquez, L. Sil-Acosta, M Aguilar-Sánchez L. Practice guideline. Diagnosis and treatment of type 2 diabetes *mellitus*. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2013; 51 (1)104-19. 2013; 51 (1).
36. México: Secretaría de Salud 2008. Guía de Practica Clínica. Diagnóstico, metas de control ambulatorio y referencia oportuna de la Diabetes *mellitus* tipo 2 en el primer nivel de atención.
37. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer M-J, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 May 23]; 28 (1): 88-136. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17220161>
38. Canadian diabetes Asociation 2013. Clinical Practice Guideline For the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J diabetes*. 2013;
39. Kasama K, Mui W, Lee WJ, Lakdawala M, Naitoh T, Seki Y, et al. IFSO-APC consensus statements 2011. *Obes Surg* [Internet]. 2012 May [cited 2014 May 27]; 22 (5): 677-84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22367008>
40. MINISTERIO DE SALUD. GUÍA CLÍNICA DIABETES *MELLITUS* 2 TIPO. SANTIAGO de chile: Minsal. Guia Clínica Diabetes *Mellitus* 2. 2010.

41. Working group of the Clinical Practice Guideline for type 2 Diabetes. Clinical Practice Guideline on type 2 Diabetes.
42. U.S. Preventive Services Task Force. Annals of Internal Medicine Services Task Force Recommendation Statement. 2008; 148 (11).
43. Czupryniak L. Guidelines for the management of type 2 diabetes: is ADA and EASD consensus more clinically relevant than the IDF recommendations? Diabetes Res Clin Pract [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2009 Dec [cited 2014 May 27]; 86 Suppl 1: S22-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20115928>
44. Blonde L. Current antihyperglycemic treatment guidelines and algorithms for patients with type 2 diabetes *mellitus*. Am J Med [Internet]. Elsevier Inc.; 2010 Mar [cited 2014 May 27]; 123 (3 Suppl): S12-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20206727>
45. Moses A. Indian insulin guidelines: a year later and the road ahead. J Assoc Physicians India [Internet]. 2011 Apr; 59 Suppl (april): 23-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21823252>
46. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. AACE/ACE Consensus Statement Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes *Mellitus*: An Algorithm for Glycemic Control AACE/ACE Glycemic Control Algorithm Cons. Endocr Pract. 2009; 15 (6): 463-89.
47. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 May 25]; 32 (1): 193-203. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 2606813&tool = pmcentrez&rendertype = abstract>
48. SIGN 50: A guideline developer's handbook [Internet]. [cited 2014 May 26]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>
49. Faglia E, Manuela M, Antonella Q, Michela G, Vincenzo C, Maurizio C, et al. Risk reduction of cardiac events by screening of unknown asymptomatic coronary artery disease in subjects with type 2 diabetes *mellitus* at high cardiovascular risk: an open-label randomized pilot study. Am Heart J [Internet]. 2005 Feb [cited 2014 Dec 22]; 149 (2): e1-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846252>

50. Sultan A, Piot C, Daures JP, Comte F, Renard E, Avignon A. Myocardial perfusion imaging and cardiac events in a cohort of asymptomatic patients with diabetes living in southern France. 2006; 410-8.
51. Ferro A, Petretta M, Acampa W, Fiumara G, Daniele S, Petretta MP, et al. Post-stress left ventricular ejection fraction drop in patients with diabetes: a gated myocardial perfusion imaging study. BMC Cardiovasc Disord [Internet]. BMC Cardiovascular Disorders; 2013 Jan [cited 2014 Dec 22]; 13 (1): 99. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 3830540&tool = pmcentrez&rendertype = abstract>
52. Bhatia LC, Singal R, Jain P, Mishra N, Mehra V. Detection of silent myocardial ischaemia in asymptomatic diabetic patients during treadmill exercise testing. High Blood Press Cardiovasc Prev [Internet]. 2012 Sep 1; 19 (3): 137-42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22994582>
53. Banthia S, Bergner DW, Chicos AB, Ng J, Pelchovitz DJ, Subacius H, et al. Detection of cardiovascular autonomic neuropathy using exercise testing in patients with type 2 diabetes *mellitus*. J Diabetes Complications [Internet]. Elsevier Inc.; 2013 [cited 2015 Jan 28]; 27 (1): 64-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23083925>
54. Chico A, Tomás A, Novials A. Silent Myocardial Ischemia Is Associated with Autonomic Neuropathy and Other Cardiovascular Risk Factors in Type 1 and Type 2 Diabetic Subjects, Especially in Those with Microalbuminuria. 2005; 27 (3): 213-7.
55. De Lorenzo A. Reduced Heart Rate Response to Dipyridamole as a Marker of Left Ventricular Dysfunction in Diabetic Patients Undergoing. 2009; 34 (5): 275-8.
56. Sorajja P, Chareonthaitawee P, Rajagopalan N, Miller TD, Frye RL, Hodge DO, et al. Improved survival in asymptomatic diabetic patients with high-risk SPECT imaging treated with coronary artery bypass grafting. Circulation [Internet]. 2005 Aug 30 [cited 2014 Dec 22]; 112 (9 Suppl): I311-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16159837>
57. Fornengo P, Bosio a, Epifani G, Pallisco O, Mancuso a, Pascale C. Prevalence of silent myocardial ischaemia in new-onset middle-aged Type 2 diabetic patients without other cardiovascular risk factors. Diabet Med [Internet]. 2006 Jul; 23 (7): 775-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16842483>
58. Georgoulas P, Demakopoulos N, Valotassiou V, Orfanakis A, Zaganides A, Tsougos I, et al. Long-term prognostic value of heart-rate recovery after treadmill testing in patients with diabetes *mellitus*. Int J Cardiol [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2009 May 1 [cited 2015 Jan 28]; 134 (1): 67-74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18499284>

59. Halon D a, Dobrecky-Mery I, Gaspar T, Azencot M, Yaniv N, Peled N, et al. Heart rate recovery after exercise and coronary atheroma in asymptomatic individuals with type 2 diabetes *mellitus*: a study using 64-slice coronary CT angiography. *Int J Cardiol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2010 Nov 5 [cited 2015 Jan 28]; 145 (1): 102-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19540605>
60. Hsieh M-C, Tien K-J, Chang S-J, Perng D-S, Hsiao J-Y, Chen Y-W, et al. High-sensitivity C-reactive protein and silent myocardial ischemia in Chinese with type 2 diabetes *mellitus*. *Metabolism* [Internet]. 2008 Nov [cited 2015 Jan 28]; 57 (11): 1533-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18940390>
61. Jellis C, Wright J, Kennedy D, Sacre J, Jenkins C, Haluska B, et al. Association of imaging markers of myocardial fibrosis with metabolic and functional disturbances in early diabetic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2011 Nov [cited 2015 Jan 19]; 4 (6): 693-702. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21946703>
62. Jellis CL, Stanton T, Leano R, Martin J, Marwick TH. Usefulness of at rest and exercise hemodynamics to detect subclinical myocardial disease in type 2 diabetes *mellitus*. *Am J Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011 Feb 15 [cited 2015 Jan 28]; 107 (4): 615-21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21195376>
63. Carrasquilla G, Pulido A, Mieth K, Muñoz O. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano; 2014.

5.10. TAMIZACIÓN DE COMPLICACIONES RENALES

5.10.1 Pregunta clínica 10

¿En personas adultas con diabetes *mellitus* tipo 2 cuándo y cómo se debe iniciar tratamiento cuando se hace la tamización para albuminuria?

Pregunta clínica en formato PICO

| Población | Intervención | Comparación | Desenlaces |
|--|--|--|---|
| En personas adultas normotensas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2. | Tamizar para detección de micro albuminuria e indicar tratamiento a quienes la presenten con IECA o ARA II | No tamizar y dar tratamiento con IECA o ARA II a toda la población | 1. Mortalidad 2. Enfermedad cardiovascular 3. Proteinuria 4. Nefropatía diabética estadio III, depuración < 60 ml/min 5. Diálisis |

En la reunión de discusión de la presente pregunta, el panel de expertos decidió hacer un ajuste a la misma, dado que no existe discrepancia entre el realizar o no la tamización de microalbuminuria entre pacientes diabéticos. La pregunta se enfocó en los desenlaces que se impactan con el brindar tratamiento o no hacerlo con IECA o ARA II en pacientes diabéticos.

5.10.2 Fundamentación

La nefropatía diabética constituye, la primera causa de morbimortabilidad en pacientes diabéticos con una fuerte y comprobada asociación con la enfermedad cardiovascular, documentándose incidencia de falla cardíaca más de 15 veces por encima en el diabético nefrótico que en el que no padece enfermedad renal. Así mismo constituye un factor de riesgo para todas las causas de muerte, además de la cardiovascular (1-3).

Se estima, que cerca del 30 al 35 % de los pacientes diabéticos cursarán con nefropatía en algún momento del curso de su enfermedad, más probablemente aquellos que a su vez tengan factores de

riesgo asociados dentro de los que se incluyen, el subóptimo control glicémico y la elevación de la tensión arterial (1,3).

La detección de microalbuminuria, entendida como el aumento persistente en la excreción de albúmina plasmática en rango entre 20-199 mcg/min (30-299 mg/día) (2) tiene una incidencia del 20 al 40 % entre pacientes diabéticos (1/4 a los 10 años de diagnóstico) (1,4) y se constituye en un marcador de progresión a nefropatía diabética (con subsecuente compromiso de TFG, progresión del mismo y desarrollo de albuminuria manifiesta) y así mismo de aumento de riesgo cardiovascular.

Datos ofrecidos por el estudio UKPDS, indican cifras anuales en el paciente diabético, de progresión a microalbuminuria del 2 %, de microalbuminuria a macroalbuminuria del 2,8 %, y de macroalbuminuria a elevación de creatinina sérica o terapia de reemplazo renal del 2,3 % con el consecuente aumento en la mortalidad de éstos últimos (4).

Es entonces clara la importancia en la detección e intervención en la microalbuminuria tanto en disminución de la mortalidad como en la progresión de la nefropatía diabética, recomendándose en el momento la detección anual de proteína en la orina y la creatinina sérica y urinaria para estimar la tasa de filtración glomerular (TFG) del diabético desde el momento de su diagnóstico (1). Los métodos de tamización elegidos para detectar albuminuria son la relación albuminuria/creatinuria y la recolección de orina en 24 horas, una vez se confirme la positividad de éstos test en dos o tres oportunidades dentro de 3 a 6 meses la elevación de la excreción de albúmina, se deben desplegar los mecanismos útiles comprobados para disminuir su progresión (1,2).

El control glicémico adecuado y el óptimo manejo de las cifras de tensión arterial constituyen el pilar del tratamiento, sin desconocer el impacto de la disminución de la ingesta proteica y, sobretodo, la asociación de la terapia farmacológica con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA II) (2).

Está claramente recomendado el uso de IECA o bien ARA II como medicación antihipertensiva de primera línea en el paciente diabético, con eficacia comprobada en la progresión de normo a microalbuminuria y del mantenimiento de los efectos en el tiempo (1,2,5-7). Sin embargo con el paciente normotenso la evidencia es controversial, demostrándose en estudios en diabéticos tipo 1 la disminución de la progresión de micro a macroalbuminuria con ésta medicación al ser comparada contra placebo, resultados que han querido extrapolarse al diabético tipo 2 sin hipertensión arterial (2).

Teniendo en cuenta además que tanto los IECA como los ARA II tienen efectos secundarios como el compromiso de la tasa de filtración glomerular, con la consecuente elevación de la creatinina y la elevación también de los niveles séricos de potasio, deberá hacerse así mismo el seguimiento óptimo en los pacientes en los que se haya definido su uso (1-3).

La detección de la microalbuminuria como método de tamización de nefropatía diabética, constituye una medición objetiva en el paciente normotenso para definir el uso de terapia antiproteínica además de las otras medidas complementarias que incluyen el control dietario, con el seguimiento de sus efectos secundarios. Conociendo la efectividad de éstos sobre su progresión a macroalbuminuria, la elevación de la creatinina, el compromiso de la tasa de filtración glomerular, el requerimiento de terapia de reemplazo renal y consecuentemente su impacto en mortalidad y desarrollo de enfermedad cardiovascular deberían asociarse en el tratamiento de éste grupo de pacientes una vez documentado el aumento persistente en la excreción de albúmina por medio de los métodos establecidos de tamización. Para algunos autores este beneficio es tan claro que se propone el uso de IECA o ARA II en todos los pacientes diabéticos, incluso sin realizar tamización con medición de albuminuria.

5.10.3 Protocolo de revisión de la literatura

| Alcance y objetivo de la recomendación | |
|---|---|
| Objetivo de la recomendación | Definir qué tipo de beneficio se puede obtener del uso de IECA o ARA II en el contexto de pacientes diabéticos |
| Aspecto clínico | Tratamiento |
| Usuarios | Médicos generales, especialistas y profesionales de la salud vinculados en el ámbito asistencial en la atención de pacientes con diagnóstico de diabetes <i>mellitus 2</i> en los diferentes niveles de atención. |
| Escenario | Niveles de baja, mediana y alta complejidad de atención en salud en Colombia. |
| Población blanco | Adultos con diagnóstico de diabetes <i>mellitus 2</i> en Colombia. |
| Alternativas identificadas | Intervención: Tratamiento de microalbuminuria con IECA o ARA II. |

| | |
|-----------------------------------|--|
| | <p>Comparación:</p> <p>No dar tratamiento con IECA o ARA II.</p> |
| Desenlaces críticos e importantes | <p>Críticos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mortalidad 2. Enfermedad cardiovascular 3. Nefropatía diabética estadio III, depuración < 60 ml/min 4. Diálisis <p>Importantes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Proteinuria |

5.10.4 Resumen de hallazgos

El metaanálisis de Farmer (40) presenta información de 49 ensayos clínicos que incluyen 34082 pacientes con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2. El desenlace principal medido en este metaanálisis fue proteinuria, evaluándose los niveles de albuminuria al final de cada ensayo clínico en aquellos pacientes que recibieron IECA o ARA II comparado con pacientes que no recibieron este tipo de tratamientos. La información en este metaanálisis se presenta en forma separada para cada uno de los dos tipos de diabetes. En lo referente al efecto del uso de IECA o ARA II sobre los desenlaces planteados en la presente pregunta, a continuación se describen los hallazgos del presente metaanálisis para los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 (tabla 3):

- **Proteinuria:** Para el caso de diabetes tipo 2 se incluyeron 28 estudios en total de los cuales 12 usaron ARA II y 26 emplearon IECA como medicamento para el grupo de intervención, midiendo como desenlace niveles urinarios de albúmina. El análisis de los datos se presenta como relación de medias de los niveles de albúmina urinaria. En los pacientes que eran normoalbuminúricos al inicio del estudio la relación de medias de los niveles de albúmina urinaria fue de 0,79 (IC 95 % 0,68 a 0,93 $I^2 = 85,2$ %), mientras que en los pacientes microalbuminúricos fue de 0,73 (IC 95 % 0,62 a 0,85 $I^2 = 86,7$ %). La excreción urinaria de albúmina fue 21 % (IC 95 % 7 a 32 %; $I^2 = 85$ %) y 27 % (IC 95 % 15 a 38 %; $I^2 = 87$ %) menor en pacientes que recibieron IECA o ARA II respectivamente, comparado con aquellos que no recibieron este tipo de tratamiento.
- **Progresión y regresión de albuminuria:** Los pacientes con normo y microalbuminuria se beneficiaron del tratamiento con IECA o ARA II en términos de progresión o regresión de

microalbuminuria. Menos pacientes con normoalbuminuria tratados con IECA o ARA II progresaron a microalbuminuria con un riesgo relativo de 0,84 (IC 95 % 0,79 a 0,89; $I^2=19\%$; $p=0,002$). Así mismo, el uso de IECA o ARA II redujo la progresión de micro a macro albuminuria con un riesgo relativo de 0,52 (IC 95 % 0,43 a 0,63; $I^2=48\%$; $p=0,00001$). Un mayor número de pacientes regresó de micro a normoalbuminuria en el grupo de tratamiento comparado con el grupo control con un riesgo relativo de 1,2 (IC 95 % 1,12 a 1,29; $I^2=75\%$; $p=0,03$)

- **Mortalidad:** No se encontró un efecto estadísticamente significativo sobre mortalidad en pacientes normoalbuminúricos (RR 1,18; IC 95 % 0,82 a 1,68; $I^2=55,2\%$; $p=0,107$), ni tampoco en pacientes que presentaban micralbuminuria (RR 1,04; IC 95 % 0,93 a 1,16; $I^2=0,0\%$; $p=0,950$). Cabe anotar además que el tiempo de seguimiento fue muy corto para evaluar este tipo de desenlace (el estudio de seguimiento más largo tuvo 5 años de duración)

El metaanálisis concluye que existe un efecto benéfico del uso de IECA o ARA II en pacientes diabéticos tipo 2 con microalbuminuria. No se encontró diferencia entre IECA o ARA II, sin embargo esta conclusión debe tomarse con cautela dado que se hace con base en las diferencias que hay entre los resultados de los diferentes estudios, sin disponer de evidencia resultante de la comparación de los dos tipos de medicamentos, por lo que es necesario que se realicen estudios comparando los dos tipos de moléculas. Los autores anotan que el método de aleatorización no fue reportado en la mayoría de los estudios incluidos lo cual genera una limitación del estudio pues podría constituirse en una potencia fuente de sesgo en el metaanálisis. Adicionalmente debe tenerse en cuenta la heterogeneidad entre los estudios con altos valores de I^2 .

La revisión sistemática de Slinin (41) que soporta la guía KDOQI (39) incluye información de 10 estudios que incluyeron 41666 pacientes seguidos durante un promedio de tiempo de 3,6 años (rango: 1, 3 a 5 años). Los estudios tuvieron como intervención el uso de IECA (ramipril, perindopril o enalapril) o ARA II (valsartán, telmisartán, andesartán, olmesartán o losartán). Los desenlaces presentados en esta revisión sistemática se describen a continuación:

- **Manejo de albuminuria en pacientes normotensos con diabetes:** La evidencia que se tuvo en cuenta en esta revisión sistemática no fue suficiente para determinar si el disminuir los niveles de proteinuria tiene algún efecto sobre eventos cardiovasculares o desenlaces relacionados con la función renal. Una de las conclusiones de esta revisión sistemática es que se requieren de más estudios para determinar si los efectos del tratamiento sobre la albuminuria tiene *per se* un efecto sobre desenlaces cardiovasculares o renales en pacientes

diabéticos. Adicionalmente, para reforzar este punto, se anota que en la reunión de la Food and Drug Administration (FDA) y la National Kidney Foundation realizada en 2008 se concluyó que la evidencia disponible es insuficiente para determinar que el uso de los niveles de albuminuria pueda ser empleado como una medida de desenlace clínico en pacientes con diabetes. La revisión sistemática que soporta la actualización de la guía KDOQI acepta como limitaciones metodológicas el que se haya incluido solamente artículos en inglés, la importante variabilidad entre los estudios en lo que corresponde a metas de HbA1c, duración y tipo de intervenciones empleadas para el control de hiperglucemia; adicionalmente los estudios no reportaron desenlaces clínicos de acuerdo al estado de enfermedad renal crónica de los pacientes. La mayoría de los pacientes eran pacientes adultos mayores con múltiples comorbilidades y varios años de duración de la enfermedad.

Al hacer la actualización posterior a la última fecha de búsqueda del metaanálisis de Farmer se encontró un experimento clínico que aportó información en cuanto a mortalidad y la posibilidad de progresión a enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2.

El estudio de Haller es un experimento clínico controlado multicéntrico aleatorizado doble ciego cuyo punto final primario es el tiempo al inicio de microalbuminuria. El estudio incluyó 4447 pacientes asignados a recibir olmesartán 40 mg día o placebo con una media de seguimiento de 3,2 años. El HR para el tiempo de inicio de microalbuminuria fue de 0,77 (IC 95 % 0,63-0,94, $p = 0,01$). Estos resultados son similares a los revisados previamente en la evidencia derivada de las revisiones sistemáticas, con datos a favor del uso de ARA II para disminuir la proteinuria en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2.

No se encontró evidencia en los documentos previamente presentados respecto a los siguientes desenlaces: enfermedad cardiovascular, paso a nefropatía estadio III o necesidad de diálisis.

Tabla 1. Resumen de la evidencia sobre proteinuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

| Referencia/ Tipo de estudio | Intervención | Desenlaces | Número de estudios | Número participantes en grupo intervención/grupo control | Tamaño del efecto (IC 95 %) |
|--|---------------------|---|---------------------------|---|------------------------------------|
| Farmer, cols. 2012. M-A | IECA o ARA II | Relación de medias de albuminuria en pacientes con normoalbuminuria | 7 | IECA o ARA II/Placebo 4821/4750 | 0,79 (0,68, 0,93) |
| Farmer, cols. 2012. M-A | IECA o ARA II | Relación de medias de albuminuria en pacientes con microalbuminuria | 21 | IECA o ARA II/Placebo 2410/2383 | 0,73 (0,62, 0,85) |
| Farmer, cols. 2012. M-A | IECA o ARA II | Riesgo relativo de progresión de norma a microalbuminuria | 8 | IECA o ARA II/Placebo 6669/6625 | 0,84 (0,79, 0,89) |
| Farmer, cols. 2012. M-A | IECA o ARA II | Riesgo relativo de progresión de micro a macroalbuminuria | 8 | IECA o ARA II/Placebo 1820/1780 | 0,52 (0,43, 0,63) |
| Farmer, cols. 2012. M-A | IECA o ARA II | Riesgo relativo de regresión de micro a normoalbuminuria | 8 | IECA o ARA II/Placebo 1820/1780 | 1,2 (1,12, 1,29) |
| Farmer, cols. 2012. M-A | IECA o ARA II | Mortalidad pacientes por normoalbuminuria | 3 | IECA o ARA II/Placebo 2991/2971 | 1,18 (0,82, 1,68) |
| Farmer, cols. 2012. M-A | IECA o ARA II | Mortalidad pacientes por microalbuminuria | 3 | IECA o ARA II/Placebo 3029/3027 | 1,04 (0,93, 1,16) |

5.10.5 Calidad del conjunto de la evidencia

En la tabla 2 se presenta el resumen de la evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia, para cada uno de los desenlaces seleccionados como críticos. Los perfiles GRADE de la evidencia están disponibles en el anexo 4.

Tabla 2. Calidad de la evidencia para la recomendación sobre uso de IECA o ARA II para el control de proteinuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. (Ver anexo 4)

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|----------------------------------|---|--------------------------------|
| Uso de IECA o ARA II vs. placebo | Relación de medias de albuminuria en pacientes con normoalbuminuria | ⊕⊖⊖⊖ Muy baja |
| | Relación de medias de albuminuria en pacientes con microalbuminuria | ⊕⊖⊖⊖ Muy baja |
| Uso de IECA o ARA II vs. placebo | Riesgo relativo de progresión de normo a microalbuminuria | ⊕⊕⊕⊖ Moderada |
| | Riesgo relativo de progresión de micro a macroalbuminuria | ⊕⊕⊕⊖ Moderada |
| | Riesgo relativo de regresión de micro a normoalbuminuria | ⊕⊕⊕⊖ Moderada |

5.10.6 Formulación de las recomendaciones

5.10.6.1 De la evidencia a las recomendaciones

5.10.6.1.1 Discusión de la evidencia

En cuanto a los desenlaces evaluados en la presente pregunta, se encontró información para el desenlace proteinuria, el cual había sido catalogado para este guía como importante. Se documentó un beneficio en el uso de ARA II o IECA en pacientes con proteinuria (micro o normoalbuminuria) según el metaanálisis de Farmer (40), sin embargo para este aspecto en particular la calidad de la evidencia fue muy baja dado el riesgo de sesgo del metaanálisis, pues los autores anotan que el método de aleatorización no fue reportado en la mayoría de los estudios y además, dichos estudios son altamente heterogéneos con un I^2 mayor a 80 %. En cuanto a la posibilidad de progresión de normo a microalbuminuria y de micro a macroalbuminuria, se encontró que este riesgo fue menor en los pacientes que recibieron tratamiento con ARA II o IECA, con una calidad de evidencia moderada. Lo mismo sucedió para la regresión de micro a normoalbuminuria. En este orden de ideas, se considera que existe un beneficio mínimo de los pacientes con normoalbuminuria que reciben IECA o ARA II, dado por una disminución en la microalbuminuria y disminución de la progresión a microalbuminuria, pero teniendo en cuenta que el beneficio es marginal, el panel no considera que este escaso beneficio justifique el uso de IECA o ARA II en todos los pacientes con normoalbuminuria. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad de los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 que recibieron tratamiento con ARA II o IECA. Para los desenlaces críticos: enfermedad cardiovascular, progresión a nefropatía estadio III y necesidad de diálisis no se encontró información en la literatura revisada. Teniendo en cuenta el pobre nivel de evidencia en torno a esta pregunta el panel consideró que podrían adoptarse algunas recomendaciones de la guía KDOKI realizada por expertos internacionales bajo una importante rigurosidad metodológica.

5.10.6.1.2 Consideración de beneficios y riesgos

Dado que el beneficio secundario a recibir tratamiento con IECA o ARA II en pacientes normoalbuminúricos es marginal, con riesgo de presentación de efectos secundarios como hipokalemia o hipotensión, el panel considera que no debe recomendarse el uso de este tipo de medicamentos entre pacientes normotensos y normoalbuminúricos. Este tipo de tratamiento puede recomendarse en los pacientes normotensos y normoalbuminúricos o también a los pacientes que

sean hipertensos y además diabéticos, teniendo en cuenta que el profesional de la salud debe estar alerta a los efectos secundarios por estas medicaciones.


5.10.6.1.3 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los pacientes no manifestaron información adicional en cuanto a recibir o no tratamiento con IECA o ARA II

5.10.6.1.4 Implicaciones sobre los recursos

No se realizó evaluación económica sobre la utilización de recursos para la implementación de las recomendaciones sobre el uso de IECA o ARA II en pacientes diabéticos.


5.10.7 Recomendaciones

31. En los pacientes con DMT2 se sugiere iniciar tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista del receptor de angiotensina 2 (ARA2) cuando se detecte microalbuminuria persistente*, y aunque todavía no tengan hipertensión arterial. 

Recomendación débil a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕ ⊖ ⊖ ⊖

*≥ 30 mg de albuminuria/g de creatinuria en una muestra aislada de la primera orina de la mañana o ≥ 30 mg de albúmina en la orina recolectada durante 24 horas.

32. Se sugiere *no dar tratamiento* con IECA o ARA2 a los pacientes con DMT2 que no presenten hipertensión arterial ni microalbuminuria*. 

Recomendación débil en contra de la intervención.

Calidad de la evidencia Moderada ⊕ ⊖ ⊖ ⊖

* ≥ 30 mg de albuminuria/g de creatinuria en una muestra aislada de la primera orina de la mañana o ≥ 30 mg de albúmina en la orina recolectada durante 24 horas.

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA

- La prueba de tamización para microalbuminuria se debe hacer anualmente desde el momento del diagnóstico. Debido a que existen múltiples factores que pueden aumentar la excreción de albumina de manera transitoria, se debe confirmar su persistencia en al menos 2 de 3 mediciones, en muestras tomadas con intervalos de 4 a 6 semanas
- La nefropatía diabética se diagnostica cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) está por debajo de 60 ml/min en presencia de microalbuminuria. La TFG se calcula utilizando fórmulas como MDRD, Cockcroft o CKD-Epi que tienen en cuenta la creatinina sérica, la edad y en algunas el peso. Además ajustan por sexo femenino y por raza negra.
- En el paciente con DMT2 el control estricto de la hipertensión arterial previene y reduce la progresión de la nefropatía diabética. Se comienza el manejo con IECA o ARAII, pero se pueden agregar otros antihipertensivos, si es necesario, para lograr una meta de la presión arterial sistólica (PAS) entre 130 y 139 mmHg, y de presión arterial diastólica (PAD) ≤ 80 mmHg.
- Cuando la albuminuria es > 300 mg/g de creatinina (> 300 mg en 24 horas) se clasifica como macroalbuminuria y se considera equivalente a la presencia de proteinuria. Su persistencia indica un mayor riesgo de mortalidad y de progresión a estadios avanzados de falla renal por lo cual requiere un manejo aún más estricto.

REFERENCIAS

1. Classification I. Standards of medical care in diabetes - -2014. *Diabetes Care*. 2014; 37 Suppl 1 (October 2013): S14-S80, doi: 10,2337/dc14-S014.
2. Parving H, Persson F, Rossing P. Microalbuminuria : A parameter that has changed diabetes care. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 107 (1): 1-8, doi: 10,1016/j.diabres.2014.10,014.
3. Shlipak M. Diabetic nephropathy. *Clin Evid (Online)*. 2009; 2009 (1): 20-25. doi: 10,1016/j.mpmed.2014.10,007.
4. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull C a., Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003; 63: 225-232. doi: 10,1046/j.1523-1755.2003.00712.x.
5. Uzu T, Sawaguchi M, Maegawa H, Kashiwagi A. Impact of renin-angiotensin system inhibition on microalbuminuria in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART). *Hypertens Res*. 2008; 31 (6): 1171-1176. doi: 10,1291/hypres.31.1171.
6. Hellemons ME, Persson F, Bakker SJL, et al. InitialAngiotensin Receptor Blockade-InducedDecrease in Albuminuria Is Associated With Long-Term RenalOutcome in Type2Diabetic PatientsWith Microalbuminuria. *Diabetes Care*. 2011; 34 (May): 2078-2083. doi: 10,2337/dc11-0324.
7. Andersen S, Bröchner-Mortensen J, Parving HH. Kidney Function during and after Withdrawal of Long-Term Irbesartan Treatment in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria. *Diabetes Care*. 2003; 26 (12): 3296-3302. doi: 10,2337/diacare.26.12.3296.
8. Handelsman Y, Mechanick JL, Dagogo-jack S, Davidson JA. AACE Guidelines. American Association of clinical endocrinologist medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes *mellitus* comprehensive care plan. *Diabetes Care*. 2011; 1-53.
9. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2013. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Jan 1; 36 (Supplement 1): S11-S66. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_1/S11.short
10. Michigan Quality Improvement Consortium Guideline. Management of Diabetes *Mellitus*. Management of Diabetes *Mellitus*. 2013; 36 (January): 2013.
11. Funnell MM, Brown TL, Childs BP, Haas LB, Hosey GM, Jensen B, et al. National standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 May 27]; 35 Suppl 1: S101-8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 3632167&tool = pmcentrez&rendertype = abstract>

12. Sherifali D, Fitzpatrick-lewis D, Peirson L, Ciliska D, Pottie K, Dunfield L, et al. Screening for Type 2 Diabetes in Adults. CMAJ. 2012;
13. Riethof M, Pl F, Lindvall B, Michels R, Connor OP, Redmon B, et al. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes *Mellitus* in Adults How to cite this document : Copies of this ICSI Health Care Guideline may be distributed by any organization to the organization ' s Health Care Guideline : Diagnosis and Management of Type 2. ICSI. 2012; (April).
14. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes *Mellitus*. Clin Chem [Internet]. 2002 Mar 1 [cited 2014 May 26]; 48 (3): 436-72. Available from: <http://www.clinchem.org/content/48/3/436.full>
15. Colagiuri S, Davies D, Girgis S CR. National Evidence Based Guideline for Case Detection and Diagnosis of Type 2 Diabetes. Diabetes Australia and the NHMRC C 2009., editor. AUSTRALIA; 2009.
16. Instituto de Salud Carlos III M de C e I, Spain and Institute for Diabetes in Old People (IDOP) U. European Diabetes Working Party for Older People 2011 Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes *Mellitus* (EDWPOP). 2011; 37 (3).
17. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008.
18. Recommandation D E Bonne Pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. 2013;
19. A.J. Scheen CM. RECOMMANDATIONS 2012 EN DIABÉTOLOGIE Prise en charge de l ' hyperglycémie dans le diabète de type 2 : une approche centrée sur le patient. 2012; (1): 623-31.
20. Ministry of Health of Malasya. Clinical Practice Guidelines on Management of type 2 Diabetes *Mellitus*. 4th Edition. 2009;
21. Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes *mellitus*: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med [Internet]. 2012 Feb 7; 156 (3): 218-31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312141>
22. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Optimal Therapy Report. Optimal Therapy Recommendations for the Prescribing and Use of Second-Line Therapy for Patients with Diabetes Inadequately Controlled on Metformin. 2010; (August).
23. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A Clinical Impact Assessment. 2010; (May).

24. Menéndez, Sara Artola, Rubio, Lourdes Barutell, Badorrey, Belén Benito, Barrera, Francisco Carramiñana, Fernández, Lourdes Carrillo, Samper, José Manuel Comas, Espino JD, Loiola, Patxi Ezkurra, Nadal, Josep Franch, Madueño, Manuel Ferreiro, Soidan, Javier García, González, Rosario Iglesias, deSuárez, César Lozano, González, Esmeralda Martín, Manzano, José Luis Martín, Candela, Juan Martínez, Moreno, Ana Moreno, García, Ser V. *Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la RedGDPS.*
25. Gil-Velázquez, L. Sil-Acosta, M Aguilar-Sánchez L. Practice guideline. Diagnosis and treatment of type 2 diabetes *mellitus*. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2013; 51 (1)104-19. 2013; 51 (1).
26. México: Secretaría de Salud 2008. *Guía de Practica Clínica. Diagnóstico, metas de control ambulatorio y referencia oportuna de la Diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención.*
27. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer M-J, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 May 23]; 28 (1): 88-136. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17220161>
28. Canadian diabetes Asociation 2013. *Clinical Practice Guideline For the Prevention and Management of Diabetes in Canada.* *Can J diabetes.* 2013;
29. Kasama K, Mui W, Lee WJ, Lakdawala M, Naitoh T, Seki Y, et al. IFSO-APC consensus statements 2011. *Obes Surg* [Internet]. 2012 May [cited 2014 May 27]; 22 (5): 677-84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22367008>
30. MINISTERIO DE SALUD. *GUÍA CLÍNICA DIABETES MELLITUS 2 TIPO.* SANTIAGO de chile: Minsal. *Guia Clínica Diabetes Mellitus 2.* 2010.
31. Working group of the Clinical Practice Guideline for type 2 Diabetes. *Clinical Practice Guideline on type 2 Diabetes.*
32. U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine Services Task Force Recommendation Statement.* 2008; 148 (11).
33. Czupryniak L. Guidelines for the management of type 2 diabetes: is ADA and EASD consensus more clinically relevant than the IDF recommendations? *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2009 Dec [cited 2014 May 27]; 86 Suppl 1: S22-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20115928>
34. Blonde L. Current antihyperglycemic treatment guidelines and algorithms for patients with type 2 diabetes *mellitus*. *Am J Med* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010 Mar [cited 2014 May 27]; 123 (3 Suppl): S12-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20206727>

35. Moses A. Indian insulin guidelines: a year later and the road ahead. *J Assoc Physicians India* [Internet]. 2011 Apr; 59 Suppl (april): 23-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21823252>
36. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. AACE/ACE Consensus Statement Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes *Mellitus*: An Algorithm for Glycemic Control AACE/ACE Glycemic Control Algorithm Cons. 2009; 15 (6).
37. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 May 25]; 32 (1): 193-203. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid = 2606813&tool = pmcentrez&rendertype = abstract>
38. SIGN 50: A guideline developer's handbook [Internet]. [cited 2014 May 26]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>
39. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis* 2012; (5): 850-86
40. Farmer AJ, Stevens R, Hirst J, Lung T, Oke J, Clarke P, et al. Optimal strategies for identifying kidney disease in diabetes: properties of screening tests, progression of renal dysfunction and impact of treatment - systematic review and modelling of progression and cost-effectiveness. *Health Technology Assessment* 2014; 18 (4)
41. Slinin Y, Ishani A, Rector T, Fitzgerald P, MacDonald R, Tacklind J, et al. Management of hyperglycemia, dyslipidemia, and albuminuria in patients with diabetes and CKD: A systematic review for a KDOQI clinical practice guidelines. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: (5): 747-69
42. Haller H, Ito S, Izzo JL, Januszewicz AJ, Katayama S, Menne J, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2011; 364: 907-17

Anexo 1.

Reporte de análisis de intereses

Fecha: Mayo de 2014.

| Miembro del equipo | Presencia de interés(es) potencialmente conflictivo(s) | | Tipo de interés(es) potencialmente conflictivo(s) Especifique | Decisión sobre participación en el desarrollo de la guía | | | Toma de decisión comité general (Esta casilla se diligenciará después de la realización del comité) | | Aspectos en los que no podrá participar |
|--------------------|--|----|---|--|--------------------|-------------------------------|--|-----------|---|
| | No | Si | | Participación | Limitación parcial | Presentación a comité general | Limitación parcial | Exclusión | |
| Pablo Aschner | | X | <p>Intereses económicos personales: He recibido apoyo para asistir/participar en los principales congresos internacionales de diabetes (ADA, EASD, IDF) que tienen lugar anualmente. Novo Nordisk, MSD, Sanofi.</p> <p>He recibido honorarios como ponente en actividades organizadas por la industria como simposios y reuniones de asesoría (<i>advisory boards</i>) a nivel nacional e internacional. Novo Nordisk, MSD, Sanofi, Lilly, Boehringer, GSK, Astra Zeneca, Italmex.</p> <p>He recibido <i>grants</i> de la industria para llevar a cabo investigación propia y he recibido honorarios por participar como investigador principal en investigación originada en la industria.</p> | | X | | X | | Limitación parcial en temas relacionados con Inhibidores DPP4 y Agonistas del receptor GLP-1. |

| Miembro del equipo | Presencia de interés(es) potencialmente conflictivo(s) | | Tipo de interés(es) potencialmente conflictivo(s) Especifique | Decisión sobre participación en el desarrollo de la guía | | | Toma de decisión comité general (Esta casilla se diligenciará después de la realización del comité) | | Aspectos en los que no podrá participar |
|--------------------|--|----|--|--|--------------------|-------------------------------|--|-----------|---|
| | No | Si | | Participación | Limitación parcial | Presentación a comité general | Limitación parcial | Exclusión | |
| | | | <p>MSD, Sanofi. Esta investigación fue publicada y el autor no recibió honorarios por la publicación.</p> <p>Intereses económicos no personales: Dirijo la Oficina de Investigaciones del Hospital Universitario San Ignacio y de la Asociación Colombiana de Diabetes donde debo supervisar todos los protocolos contratados con la Industria Farmacéutica. Prácticamente todas las Industrias Farmacéuticas multinacionales.</p> <p>Intereses no económicos personales: He dado mi opinión clara sobre alguna intervención o producto en evaluación de esta GAI derivado como conclusión de un proyecto de investigación de efectividad clínica o estudios de investigación científica, como por ejemplo: participación en la investigación fase 3 y en la publicación de estudios clínicos con gliptinas e insulinas análogas. Patrocinado por Sanofi, MSD, en total 3 estudios de 1 a 2 años cada uno.</p> | | | | | | |

| Miembro del equipo | Presencia de interés(es) potencialmente conflictivo(s) | | Tipo de interés(es) potencialmente conflictivo(s) Especifique | Decisión sobre participación en el desarrollo de la guía | | | Toma de decisión comité general (Esta casilla se diligenciará después de la realización del comité) | | Aspectos en los que no podrá participar |
|--------------------|--|----|---|--|--------------------|-------------------------------|--|-----------|---|
| | No | Si | | Participación | Limitación parcial | Presentación a comité general | Limitación parcial | Exclusión | |
| Óscar Muñoz | | X | <p>Intereses económicos personales: Apoyo para la realización y publicación de estudios en páncreas artificial (bomba de insulina). Medtronic.</p> <p>Intereses económicos no personales: 1.Coordinador de la unidad de clínica hospitalaria del HUSI. Apoyo logístico ocasional para actividades académicas. 2. Miembro comité evaluador de investigaciones facultad de medicina PUJ. 2010-211. 3. Financiación para desarrollo de software de historia clínica electrónica. 4. Apoyo de reuniones académicas. Por múltiples laboratorios.</p> <p>Intereses económicos personales de un familiar: Mi familiar ha realizado una consultoría o trabajo para la industria de la salud que implica un pago regular u ocasional en efectivo o en especie en los anteriores 12 meses a la firma de la declaración de intereses. (Esposa trabaja como gerente de acceso de mercados. MSD</p> | | X | | X | | Limitación en la participación en temas relacionados con gliptinas. |

| Miembro del equipo | Presencia de interés(es) potencialmente conflictivo(s) | | Tipo de interés(es) potencialmente conflictivo(s) Especifique | Decisión sobre participación en el desarrollo de la guía | | | Toma de decisión comité general (Esta casilla se diligenciará después de la realización del comité) | | Aspectos en los que no podrá participar |
|----------------------------|--|----------|--|--|--------------------|-------------------------------|--|-----------|---|
| | No | Si | | Participación | Limitación parcial | Presentación a comité general | Limitación parcial | Exclusión | |
| | | | Abbott productor de gliptinas 2012-2014). | | | | | | |
| Olga Milena García morales | | X | Intereses económicos personales: Patrocinio para asistir al congreso de la American Thoracic Society. Laboratorios Boehringer 15-22 de mayo de 2014 | X | | | X | | |
| Luz Ángela Casas Figueroa | | X | Intereses Económicos Personales: 1.Asistencia a congresos y reuniones académicas con temas relacionados de endocrinología 4 a 6 por año. Patrocinado por laboratorios NovoNordisk, MSD, Boehringer, Sanofi, promedio duración de 3 días. 2. Recibí honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria de la salud, nacionales como internacionales 10 por año. Patrocinado por Lilli, Astrazeneca. | X | | | X | | |

| Miembro del equipo | Presencia de interés(es) potencialmente conflictivo(s) | | Tipo de interés(es) potencialmente conflictivo(s) Especifique | Decisión sobre participación en el desarrollo de la guía | | | Toma de decisión comité general (Esta casilla se diligenciará después de la realización del comité) | | Aspectos en los que no podrá participar |
|--|--|----|---|--|--------------------|-------------------------------|--|-----------|---|
| | No | Si | | Participación | Limitación parcial | Presentación a comité general | Limitación parcial | Exclusión | |
| Luisa Fernanda Bohórquez Villamizar | | X | <p>Intereses económicos personales:</p> <p>1. Recibí apoyo para asistir a congresos y cumbre nacionales de diabetes, congresos internacionales de diabetes, patrocinado por Novartis, MSD, Astrazeneca. 3 días promedio de duración cada uno, del 2010 al 2014.</p> <p>2. He sido o estoy empleada como consultora para una compañía de salud: Coordinación académica Programa de atención primaria en diabetes en Sanitas, desde 2004.</p> <p>Intereses económicos no personales:</p> <p>1. Curso de actualización en diabetes para atención primaria, patrocinado por NovoNordisk, 1 día promedio en el 2013.</p> <p>2. Taller de capacitación para diagnóstico y manejo de pie diabético en atención primaria, patrocinado por Merck en el 2012.</p> <p>3. <i>Tour</i> diabetes actualización de diabetes tipo II e insulinización y autocontrol en 6 ciudades colombianas, patrocinado por Sanofi, Lilly, Roche, Bectron, Dickinson en el 2011.</p> | X | | | X | | |

| Miembro del equipo | Presencia de interés(es) potencialmente conflictivo(s) | | Tipo de interés(es) potencialmente conflictivo(s) Especifique | Decisión sobre participación en el desarrollo de la guía | | | Toma de decisión comité general (Esta casilla se diligenciará después de la realización del comité) | | Aspectos en los que no podrá participar |
|---------------------------------|--|----|--|--|--------------------|-------------------------------|--|-----------|---|
| | No | Si | | Participación | Limitación parcial | Presentación a comité general | Limitación parcial | Exclusión | |
| Liliana Carvajal Gutiérrez | X | | | X | | | X | | |
| Diana Marcela Girón Cardozo | X | | | X | | | X | | |
| Álvaro Andrés Bustamante Suarez | X | | | X | | | X | | |
| Pilar Alarcón Robles | | X | Intereses económicos personales: Recibí apoyo para curso ATLS. Patrocinado por Grunenthal. | X | | | X | | |
| Néstor Fabián Correa González | X | | | X | | | X | | |
| Víctor Julio Fino Fajardo | X | | | X | | | X | | |
| Ernesto Penagos García | X | | | X | | | X | | |
| Jair Alberto Arciniegas Barrera | X | | | X | | | X | | |

| Miembro del equipo | Presencia de interés(es) potencialmente conflictivo(s) | | Tipo de interés(es) potencialmente conflictivo(s) Especifique | Decisión sobre participación en el desarrollo de la guía | | | Toma de decisión comité general (Esta casilla se diligenciará después de la realización del comité) | | Aspectos en los que no podrá participar |
|-------------------------|--|----|--|--|--------------------|-------------------------------|--|-----------|---|
| | No | Si | | Participación | Limitación parcial | Presentación a comité general | Limitación parcial | Exclusión | |
| Natalia Castaño Gamboa | X | | | X | | | X | | |
| Andrés Acosta Hernández | X | | | X | | | X | | |
| Diego Roselli Cock | | X | Intereses económicos personales: Diferentes laboratorios han aportado para mi asistencia a congresos internacionales de ISPOR (Nueva Orleans, Washington DC, Buenos aires, Baltimore), financiado por Pfizer, Novartis, Boehringer, Roche. Duración: Una vez al año de tres días en cada ocasión. Recibí honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria de la salud: Conferencia de Farmacoeconomía en Santa Marta financiado por Janssen en marzo de 2014. Conferencias de presentaciones efectivas, Cartagena, financiado por GSK en marzo de 2010. Conferencia de Farmacoeconomía, Miami, financiado por Pfizer en marzo de 2010. Conferencias de presentaciones efectivas en Panamá financiado por Grunenthal. Conferencia de | X | | | X | | |

| Miembro del equipo | Presencia de interés(es) potencialmente conflictivo(s) | | Tipo de interés(es) potencialmente conflictivo(s) Especifique | Decisión sobre participación en el desarrollo de la guía | | | Toma de decisión comité general (Esta casilla se diligenciará después de la realización del comité) | | Aspectos en los que no podrá participar |
|--------------------|--|----|---|--|--------------------|-------------------------------|--|-----------|---|
| | No | Si | | Participación | Limitación parcial | Presentación a comité general | Limitación parcial | Exclusión | |
| | | | <p>Farmacoeconomía financiado por Biomarin en julio y octubre de 2010 en Bogotá. Medellín, taller de búsquedas bibliográficas financiado por Pfizer en junio de 2010. Conferencias de casos clínicos (3 ciudades) financiado por Merck en el periodo de 2010-2012. Conferencia de farmacoeconomía en Cali financiado por GSK, en agosto 2010. Conferencia de Farmacoeconomía y MBE financiado por Astrazeneca en mayo a diciembre de 2011. Conferencia de farmacoeconomía en Santa Marta financiado por Astrazeneca, noviembre de 2010. Conferencias de presentaciones efectivas, Barranquilla, Procaps diciembre de 2010. Conferencia de farmacoeconomía, Miami, financiado por Biopas en julio de 2011. Conferencia de farmacoeconomía financiado (#2) por Lafrancol en mayo a junio de 2011. Conferencias MBE financiado por Zambon en 2012. Conferencia de farmacoeconomía de vacunas (5 ciudades) Sanofi-Pasteur 2011-2013. Conferencia de farmacoeconomía, Cartagena, Novo-</p> | | | | | | |

| Miembro del equipo | Presencia de interés(es) potencialmente conflictivo(s) | | Tipo de interés(es) potencialmente conflictivo(s) Especifique | Decisión sobre participación en el desarrollo de la guía | | | Toma de decisión comité general (Esta casilla se diligenciará después de la realización del comité) | | Aspectos en los que no podrá participar |
|--------------------|--|----|--|--|--------------------|-------------------------------|--|-----------|---|
| | No | Si | | Participación | Limitación parcial | Presentación a comité general | Limitación parcial | Exclusión | |
| | | | <p>Nordisk, enero de 2012. Conferencia de farmacoeconomía Santa Marta, Bayer, febrero de 2012. Conferencia de farmacoeconomía (4 ciudades) Abbott 2013.</p> <p>Recibí apoyo y financiación para investigación por parte de la industria de la salud: Epidemiología melanoma metastásico, Roche, 2013. Mieloma múltiple en Colombia, 2013, Biotoscana. Nutrición en reemplazos de cadera, Abbott, 2013. Revisión efectividad Enoxaparina, Lafrancol, 2013. Prevalencia fibrilación auricular en Colombia, BMS, 2013. Errores en UCI, Baxter, 2012. Costo-efectividad de biológicos en artritis, Pfizer, 2012. Trombolisis en infarto agudo de miocardio, Boehringer, 2012. Enfermedades raras (revisión de literatura), 2011, Genzyme. Mucopolisacaridosis VI, Biomarin, 2011. Carga de neumococo en Colombia, Pfizer, 2011. Costos en esclerosis múltiple, Novartis, 2011, Grunenthal 2011. Parches de lidocaína en dolor neuropático, Novartis, 2011.</p> | | | | | | |

| Miembro del equipo | Presencia de interés(es) potencialmente conflictivo(s) | | Tipo de interés(es) potencialmente conflictivo(s) Especifique | Decisión sobre participación en el desarrollo de la guía | | | Toma de decisión comité general (Esta casilla se diligenciará después de la realización del comité) | | Aspectos en los que no podrá participar |
|------------------------|--|----|--|--|--------------------|-------------------------------|--|-----------|---|
| | No | Si | | Participación | Limitación parcial | Presentación a comité general | Limitación parcial | Exclusión | |
| | | | <p>Costos en endocarditis bacteriana, Abbott, 2010. Costos en artritis reumatoide GSK, 2010. Serotipos de neumococo en América Latina, Boehringer, 2010.</p> <p>Hipertensión en América Latina, Boehringer, 2010.</p> <p>He sido o estoy empleado como consultor para una compañía de salud: Fui consultor para capacitaciones y análisis de literatura financiado por Janssen Cilag en febrero 2010 - febrero de 2011.</p> <p>Otros: Honorarios para moderar reuniones de paneles de expertos, Novartis, 2010, Zambon 2011.</p> | | | | | | |
| Hoover Quitián | X | | | X | | | X | | |
| Daniel Fernández Ávila | | X | <p>Intereses económicos personales:</p> <p>1. Congreso Europeo de Reumatología, patrocinado por Roche en junio de 2014.</p> | X | | | X | | |

| Miembro del equipo | Presencia de interés(es) potencialmente conflictivo(s) | | Tipo de interés(es) potencialmente conflictivo(s) Especifique | Decisión sobre participación en el desarrollo de la guía | | | Toma de decisión comité general (Esta casilla se diligenciará después de la realización del comité) | | Aspectos en los que no podrá participar |
|--------------------------|--|----|---|--|--------------------|-------------------------------|--|-----------|---|
| | No | Si | | Participación | Limitación parcial | Presentación a comité general | Limitación parcial | Exclusión | |
| | | | <p>Recibí honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria de la salud:</p> <p>1. Eventos académicos de los siguientes laboratorios: Pfizer, Abbvie, Sanofi y BMS, financiado por: Pfizer, Abbvie, Sanofi y BMS en enero a mayo de 2014.</p> <p>Recibí apoyo y financiación para investigación por parte de la industria de la salud:</p> <p>1. Protocolo de investigación sobre tamización de artritis psoriásica, patrocinado por: Janssenn en febrero a diciembre de 2013.</p> | | | | | | |
| Juan Guillermo Sarmiento | X | | | X | | | X | | |

Anexo 2. Formulación de preguntas con la estrategia pico. Graduación de desenlaces

Listado de preguntas:

Tamización:

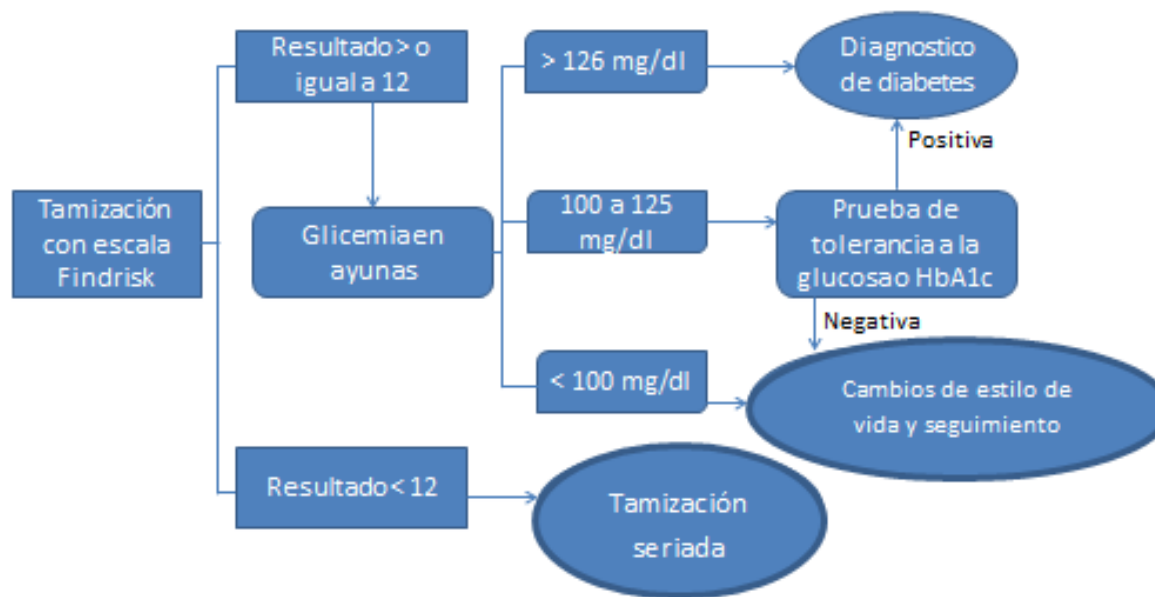
PREGUNTA CLÍNICA 1

¿El Findrisk es una prueba adecuada para tamización de diabetes no diagnosticada, en población Colombiana adulta?


| Población | Intervención | Comparación | Desenlaces |
|---|---|--|---|
| Adultos >18 años que residen en Colombia. | Una estrategia que incluya: - Tamización consistente en realización del cuestionario Findrisk. Una estrategia que incluya: - Tamización con cuestionario Findrisk. - Medición de glucemia en ayunas cuando el puntaje sea ≥ 12 (gráfico 1). - Tratamiento de personas con diagnóstico de diabetes | - No hacer estrategia alguna de tamización. - Medición directa de glucemia ayunas como prueba tamizaje y diagnóstico → tratamiento de personas con diagnóstico de diabetes. | Falsos positivos: (Molestias asociadas a la realización de exámenes innecesarios). Falsos negativos: (Desenlaces negativos asociados a no detectar, y por tanto no tratar tempranamente a los pacientes con diabetes <i>mellitus</i>). Conciencia de riesgo. |

| Desenlaces críticos | Desenlaces importantes |
|--|---|
| 1. Falsos negativos: (Desenlaces negativos asociados a no detectar, y por tanto no tratar tempranamente a los pacientes con diabetes <i>mellitus</i>) | 1. Falsos positivos: (Molestias asociadas a la realización de exámenes innecesarios). |
| | 2. Consciencia de riesgo. |

Gráfico 1. Estrategia de tamización con escala Findrisk



| Pregunta Clínica 1 | | El Findrisk es una prueba adecuada para tamización de diabetes no diagnosticada, en población Colombiana adulta? | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---------------|--|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----------------|-------------------|-------|------------|------|---------|-----------|----------------|---|
| Desenlaces | Participantes | | | | | | | | | | | Total de Votos | Cantidad de Votos | | | | | | Categoría >70% | Graduación final de los desenlaces (Incluye discusión entre los participantes y nueva votación) |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | | No Importante | | Importante | | Crítico | | | |
| | # | % | # | % | # | % | # | % | # | % | | | | | | | | | | |
| Falsos Positivos: Molestias propias del examen | 3 | 8 | 6 | 2 | 4 | 7 | 4 | 3 | 3 | 3 | 8 | 11 | 5 | 45,45 | 3 | 27,3 | 3 | 27,272727 | NO | SEGUNDA VOTACION: IMPORTANTE |
| Falsos negativos: Desenlaces negativos asociados a no detectar y por lo tanto no tratar tempranamente a los pacientes con DM | 6 | 7 | 6 | 7 | 9 | 9 | 9 | 7 | 9 | 9 | 9 | 11 | 0 | 0 | 2 | 18,2 | 9 | 81,818182 | SI | CRITICO |
| Falsos positivos: Conciencia de riesgo | 8 | 7 | 7 | 3 | 5 | 5 | 5 | 8 | 6 | 6 | 6 | 11 | 1 | 9,091 | 6 | 54,5 | 4 | 36,363636 | NO | SEGUNDA VOTACION: IMPORTANTE |

 Corresponde a votación de los pacientes

Segunda votación de los desenlaces: pregunta clínica 1.

Se definió como IMPORTANTE:

- Falsos negativos: Molestias propias del examen.
- Falsos negativos: Conciencia de riesgo.

Diagnóstico:


PREGUNTA CLÍNICA 2

¿En personas adultas que resultan con tamización positiva, puede la hemoglobina glicosilada sustituir a la prueba de tolerancia oral a la glucosa, para el diagnóstico de diabetes?

| Población | Intervención | Comparación | Desenlaces |
|--|---|--|--|
| Adultos que resultan con tamización positiva | Hemoglobina glicosilada (Diferentes puntos de corte) y tratamiento a aquellos pacientes con resultado positivo. | Prueba de tolerancia oral a la glucosa, y tratamiento a aquellos con resultado positivo. | Falsos positivos: (Consecuencias negativas de tratamiento innecesario) Falsos negativos: (Desenlaces negativos asociados a no tratar tempranamente a los pacientes con diabetes <i>mellitus</i>) |

| Desenlaces críticos | Desenlaces importantes |
|---|---|
| 1. Falsos negativos: (Desenlaces negativos asociados a no tratar tempranamente a los pacientes con diabetes <i>mellitus</i>) | 1. Falsos positivos: (Consecuencias negativas de tratamiento innecesario) |

| Pregunta Clínica 2 | | ¿En personas adultas que resultan con tamización positiva, puede la hemoglobina glicosilada sustituir a la prueba de tolerancia oral a la glucosa, para el diagnóstico de diabetes? | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----------------|-------------------|-------|------------|-------|---------|-------|----------------|---|---|
| Desenlaces | Participantes | | | | | | | | | | | Total de Votos | Cantidad de Votos | | | | | | Categoría >70% | Graduación final de los desenlaces (Incluye discusión entre los participantes y nueva votación) | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | | No Importante | | Importante | | Crítico | | | | |
| | # | % | # | % | # | % | # | % | # | % | | | | | | | | | | | |
| Falsos positivos: (Consecuencias negativas de tratamiento innecesario) | 6 | 8 | 6 | 6 | 2 | 3 | 6 | 6 | 7 | 6 | 6 | 11 | 2 | 18,18 | 7 | 63,64 | 2 | 18,18 | 18,18 | NO | SEGUNDA VOTACION: IMPORTANTE |
| Falsos negativos: (Desenlaces negativos asociados a no tratar tempranamente a los pacientes con diabetes mellitus) | 9 | 7 | 7 | 7 | 8 | 7 | 5 | 9 | 9 | 9 | 9 | 11 | 0 | 0 | 1 | 9,09 | 10 | 90,90 | 90,90 | SI | CRITICO |
| Confiabilidad | 6 | 7 | 6 | 9 | 6 | 5 | 4 | 8 | 8 | 5 | 9 | 11 | 0 | 0 | 6 | 54,55 | 5 | 45,45 | 45,45 | NO | Todo el grupo tiene preocupación, se buscará mas información y se hará precisión sobre los grupos en los que no se debe realizar. |

 Corresponde a votación de los pacientes

Segunda votación: Pregunta clínica 2:

Se definió como IMPORTANTE:

- Falsos positivos

Medidas farmacológicas adicionales a la intervención con cambios de estilo de vida.

PREGUNTA CLÍNICA 3

¿En personas adultas con diabetes *mellitus* tipo 2 recién diagnosticada, se puede iniciar manejo solamente con cambios intensivos de estilo de vida?

| Población | Intervención | Comparación | Desenlaces |
|---|---|---|--|
| Personas adultas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 recién diagnosticada que residen en Colombia | Cambios intensivos de estilo de vida: Dieta, ejercicio o ambos | Cambios usuales en el estilo de vida y/o antidiabéticos | <ol style="list-style-type: none"> 1. Mortalidad 2. Complicaciones micro vasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) 3. Complicaciones macro vasculares (ACV, IAM, EAP) 4. HbA1c 5. Calidad de vida. 6. Glicemia postprandial 7. Hipoglicemia 8. Ganancia de peso |

| DESENLACES CRÍTICOS | DESENLACES IMPORTANTES |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Mortalidad 2. Complicaciones micro vasculares (Retina, Nefro, Neuro) 3. Complicaciones macro vasculares (ACV, IAM, EAP) 4. HbA1c | <ol style="list-style-type: none"> 1. Calidad de vida 2. Hipoglucemia 3. Ganancia de peso |

| | |
|---------------------------|--|
| Pregunta Clínica 3 | ¿En personas adultas con diabetes mellitus tipo 2 recién diagnosticada, se puede iniciar manejo solamente con cambios intensivos de estilo de vida? |
|---------------------------|--|

| Desenlaces | Participantes | | | | | | | | | | | Total de Votos | Cantidad de Votos | | | | | | Categoría >70% | Graduación final de los desenlaces (Incluye discusión entre los participantes y nueva votación) |
|---|---------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----------------|-------------------|-------|------------|-------|---------|-------|----------------|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | | No Importante | | Importante | | Crítico | | | |
| | # | % | # | % | # | % | # | % | # | % | # | | % | # | % | # | % | # | | |
| Mortalidad | 9 | 7 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 8 | 8 | 9 | 9 | 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 | 100 | SI | CRÍTICO |
| Complicaciones micro vasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) | 8 | 7 | 7 | 9 | 9 | 9 | 7 | 9 | 8 | 8 | 7 | 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 | 100 | SI | CRÍTICO |
| Complicaciones macro vasculares(ACV, IAM, EAP) | 8 | 6 | 8 | 7 | 9 | 8 | 8 | 8 | 9 | 8 | 8 | 11 | 0 | 0 | 1 | 9,091 | 10 | 90,91 | SI | CRÍTICO |
| Calidad de vida | 7 | 6 | 9 | 5 | 7 | 6 | 7 | 9 | 7 | 5 | 7 | 11 | 0 | 0 | 4 | 36,36 | 7 | 63,64 | NO | SEGUNDA VOTACIÓN: IMPORTANTE |
| HbA1C | 6 | 6 | 8 | 6 | 7 | 5 | 6 | 6 | 6 | 4 | 6 | 11 | 0 | 0 | 9 | 81,82 | 2 | 18,18 | SI | CRÍTICO |
| Glicemia postprandial | 2 | 7 | 7 | 4 | 6 | 6 | 3 | 3 | 4 | 2 | 3 | 11 | 5 | 45,45 | 4 | 36,36 | 2 | 18,18 | NO | SEGUNDA VOTACIÓN: NO IMPORTANTE |
| Hipoglucemia | 7 | 7 | 7 | 2 | 7 | 5 | 5 | 7 | 5 | 4 | 5 | 11 | 1 | 9,091 | 5 | 45,45 | 5 | 45,45 | NO | SEGUNDA VOTACION: IMPORTANTE |
| Ganancia de peso | 6 | 8 | 7 | 4 | 7 | 5 | 4 | 4 | 5 | 2 | 4 | 11 | 1 | 9,091 | 7 | 63,64 | 3 | 27,27 | NO | SEGUNDA VOTACION: IMPORTANTE |

Corresponde a votación de los pacientes

Segunda votación: Pregunta clínica 3:

Se definió como IMPORTANTE:

- -Calidad de vida.
- -Hipoglucemia.
- -Ganancia de peso.

PREGUNTA CLÍNICA 4


¿En personas adultas con diabetes *mellitus* tipo 2 recién diagnosticada, cuándo se debe iniciar un manejo con más de un medicamento para obtener un control glucémico adecuado?

| Población | Intervención | Comparación | Desenlaces |
|---|--|-----------------------------|---|
| Personas adultas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 recién diagnosticada que residen en Colombia. (Se definirán subgrupos de acuerdo a los estudios incluidos) | Metformina asociada al alguno de los siguientes: - Sulfonilureas - Tiazolidinedionas - Inhibidores DPP4 - Agonistas receptor GLP1 - Inhibidores SGLT2 | Metformina como monoterapia | 1. Mortalidad 2. Complicaciones micro vasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) 3. Complicaciones macro vasculares (ACV, IAM, EAP) 4. HbA1c 5. Calidad de vida 6. Hipoglucemia 7. Ganancia de peso 8. Abandono (adherencia) |

| Desenlaces críticos | Desenlaces importantes |
|--|---|
| 1. Mortalidad 2. Complicaciones micro vasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) 3. Complicaciones macro vasculares (ACV, IAM, EAP) 4. Ganancia de peso 5. Abandono (adherencia) | 1. Calidad de vida 2. Hipoglucemia 3. HbA1c |

| | |
|---------------------------|---|
| Pregunta Clínica 4 | ¿En personas adultas con diabetes mellitus tipo 2 recién diagnosticada, cuándo se debe iniciar un manejo con más de un medicamento para obtener un control glucémico adecuado? |
|---------------------------|---|

| Desenlaces | Participantes | | | | | | | | | | | Total de Votos | Cantidad de Votos | | | | | | Categoría >70% | Graduación final de los desenlaces (Incluye discusión entre los participantes y nueva votación) |
|---|---------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----------------|-------------------|-------|------------|-------|---------|-------|----------------|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | | No Importante | | Importante | | Crítico | | | |
| | | | | | | | | | | | | | # | % | # | % | # | % | | |
| Mortalidad | 9 | 9 | 9 | 9 | 7 | 9 | 8 | 8 | 6 | 9 | 9 | 11 | 0 | 0 | 1 | 9,091 | 10 | 90,91 | SI | CRITICO |
| Complicaciones micro vasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) | 9 | 8 | 8 | 9 | 7 | 7 | 9 | 9 | 6 | 9 | 9 | 11 | 0 | 0 | 1 | 9,091 | 10 | 90,91 | SI | CRITICO |
| Complicaciones macro vasculares(ACV, IAM, EAP) | 9 | 8 | 8 | 9 | 8 | 8 | 9 | 9 | 5 | 7 | 9 | 11 | 0 | 0 | 1 | 9,091 | 10 | 90,91 | SI | CRITICO |
| Calidad de vida | 6 | 9 | 5 | 7 | 7 | 6 | 8 | 8 | 7 | 5 | 6 | 11 | 0 | 0 | 5 | 45,45 | 6 | 54,55 | NO | SEGUNDA VOTACIÓN: IMPORTANTE |
| HbA1C | 5 | 6 | 3 | 7 | 6 | 5 | 7 | 7 | 7 | 6 | 8 | 11 | 1 | 9,091 | 5 | 45,45 | 5 | 45,45 | NO | SEGUNDA VOTACIÓN: IMPORTANTE |
| Hipoglucemia | 6 | 7 | 4 | 6 | 6 | 7 | 7 | 8 | 7 | 6 | 6 | 11 | 0 | 0 | 6 | 54,55 | 5 | 45,45 | NO | SEGUNDA VOTACIÓN: IMPORTANTE |
| Peso | 4 | 7 | 3 | 5 | 7 | 4 | 4 | 4 | 6 | 6 | 4 | 11 | 1 | 9,091 | 8 | 72,73 | 2 | 18,18 | SI | CRITICO |
| Abandono | 4 | 6 | 5 | 7 | 6 | 6 | 7 | 5 | 7 | 5 | 4 | 11 | 0 | 0 | 8 | 72,73 | 3 | 27,27 | SI | CRITICO |

 Corresponde a votación de los pacientes

Segunda votación, pregunta clínica 4:

Se definió como IMPORTANTE:

- Calidad de vida.
- Hemoglobina glicosilada.
- Hipoglucemia.


PREGUNTA CLÍNICA 5

¿En pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y no han alcanzado metas de control, cuál de los siguientes antidiabéticos se considera indicado como adición al tratamiento (segundo antidiabético), sulfonilureas, inhibidores DPP4, tiazolidinedionas, análogos GPL1, inhibidores SGLT2, o insulina basal?

| | | | |
|--|--|---|--|
| Pacientes adultos con DM2 que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y no han alcanzado metas de control. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Sulfonilureas 2. Tiazolidinedionas 3. Inhibidores DPP4 4. Análogos GPL1 5. Inhibidores SGLT2 6. Insulina basal | Entre ellas o ningún manejo adicional (metformina como monoterapia) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Mortalidad 2. Complicaciones micro vasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) 3. Complicaciones macro vasculares(ACV, IAM, EAP) 4. HbA1c 5. Calidad de vida. 6. Hipoglucemia 7. Ganancia de peso 8. Abandono (adherencia). |
| Población | Intervención | Comparación | Desenlaces |

| Desenlaces críticos | Desenlaces importantes |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Mortalidad 2. Complicaciones micro vasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) 3. Complicaciones macro vasculares(ACV, IAM, EAP) 4. Ganancia de peso 5. Abandono (adherencia) 6. Calidad de vida 7. Hipoglucemia | <ol style="list-style-type: none"> 1. HbA1c |

| Pregunta Clínica 5 | | ¿En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y no han alcanzado metas de control, cuál de los siguientes antidiabéticos se considera indicado como adición al tratamiento (segundo antidiabético), Sulfonilureas, Inhibidores DPP4, tiazolidinedionas, Análogos GPL1, inhibidores SGLT2, o Insulina basal? | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---------------|--|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----------------|-------------------|----|------------|----|---------|-----|----------------|---|
| Desenlaces | Participantes | | | | | | | | | | | Total de Votos | Cantidad de Votos | | | | | | Categoría >70% | Graduación final de los desenlaces (Incluye discusión entre los participantes y nueva votación) |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | | No Importante | | Importante | | Crítico | | | |
| | | | | | | | | | | | | | # | % | # | % | # | % | | |
| Mortalidad | 7 | 7 | 7 | 9 | 9 | 8 | 9 | 8 | 9 | 9 | | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 100 | SI | CRÍTICO |
| Complicaciones micro vasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) | 8 | 7 | 6 | 8 | 9 | 9 | 7 | 9 | 9 | 9 | | 10 | 0 | 0 | 1 | 10 | 9 | 90 | SI | CRÍTICO |
| Complicaciones macro vasculares(ACV, IAM, EAP) | 8 | 6 | 6 | 8 | 9 | 8 | 8 | 9 | 9 | 7 | | 10 | 0 | 0 | 2 | 20 | 8 | 80 | SI | CRÍTICO |
| Calidad de vida | 9 | 6 | 6 | 5 | 6 | 9 | 6 | 9 | 6 | 5 | | 10 | 0 | 0 | 7 | 70 | 3 | 30 | SI | CRÍTICO |
| HbA1C | 6 | 6 | 6 | 3 | 7 | 7 | 4 | 7 | 5 | 6 | | 10 | 1 | 10 | 6 | 60 | 3 | 30 | NO | SEGUNDA VOTACIÓN:IMPORTANTE |
| Hipoglucemia | 7 | 7 | 6 | 4 | 6 | 6 | 7 | 6 | 6 | 5 | | 10 | 0 | 0 | 7 | 70 | 3 | 30 | SI | CRÍTICO |
| Peso | 6 | 7 | 6 | 2 | 5 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | | 10 | 1 | 10 | 8 | 80 | 1 | 10 | SI | CRÍTICO |
| Abandono | 6 | 6 | 6 | 5 | 7 | 5 | 6 | 5 | 3 | 5 | | 10 | 1 | 10 | 8 | 80 | 1 | 10 | SI | CRÍTICO |

 Corresponde a votación de los pacientes

Segunda votación: pregunta clínica 5:

Se definió como IMPORTANTE:

- Hemoglobina glicosilada.


PREGUNTA CLÍNICA 6

¿En pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y un segundo medicamento antidiabético y no han alcanzado metas de control, cuál antidiabético se considera indicado como adición al tratamiento (tercer antidiabético)?

| Población | Intervención | Comparación | Desenlaces |
|---|-----------------------------------|--|--|
| Pacientes adultos con DM 2 que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y un segundo medicamento antidiabético y no han alcanzado metas de control | - Insulina basal (NPH O Análogos) | - Agonistas GLP1 - Tercer antidiabético oral (Diferente al aceptado en la pregunta 5) | 1. Mortalidad 2. Complicaciones micro vasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) 3. Complicaciones macro vasculares (ACV, IAM, EAP) 4. HbA1c 5. Calidad de vida. 6. Hipoglucemia 7. Ganancia de peso 8. Abandono (adherencia) |

| Desenlaces críticos | Desenlaces importantes |
|---|--------------------------------|
| 1. Mortalidad 2. Complicaciones micro vasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) 3. Complicaciones macro vasculares (ACV, IAM, EAP) 4. Ganancia de peso 5. Abandono (adherencia) 6. Hipoglucemia | 1. HbA1c 2. Calidad de vida |

| Pregunta Clínica 6 | ¿En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y un segundo medicamento antidiabético y no han alcanzado metas de control, cuál antidiabético se considera indicado como adición al tratamiento (tercer antidiabético) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----------------|-------------------|-------|------------|-------|---------|-------|----------------|---|
| Desenlaces | Participantes | | | | | | | | | | | Total de Votos | Cantidad de Votos | | | | | | Categoría >70% | Graduación final de los desenlaces (Incluye discusión entre los participantes y nueva votación) |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | | No Importante | | Importante | | Crítico | | | |
| | | | | | | | | | | | | | # | % | # | % | # | % | | |
| Mortalidad | 7 | 7 | 7 | 9 | 9 | 8 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 | 100 | SI | CRÍTICO |
| Complicaciones micro vasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) | 8 | 7 | 6 | 8 | 7 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 11 | 0 | 0 | 1 | 9,091 | 10 | 90,91 | SI | CRÍTICO |
| Complicaciones macro vasculares(ACV, IAM, EAP) | 8 | 8 | 6 | 8 | 8 | 9 | 7 | 9 | 9 | 9 | 9 | 11 | 0 | 0 | 1 | 9,091 | 10 | 90,91 | SI | CRÍTICO |
| Calidad de vida | 7 | 7 | 6 | 4 | 6 | 9 | 5 | 7 | 5 | 5 | 8 | 11 | 0 | 0 | 6 | 54,55 | 5 | 45,45 | NO | SEGUNDA VOTACIÓN: IMPORTANTE |
| HbA1C | 6 | 6 | 6 | 3 | 5 | 7 | 6 | 7 | 6 | 3 | 6 | 11 | 2 | 18,18 | 7 | 63,64 | 2 | 18,18 | NO | SEGUNDA VOTACIÓN: IMPORTANTE |
| Hipoglucemia | 5 | 7 | 6 | 5 | 3 | 6 | 5 | 7 | 5 | 5 | 6 | 11 | 1 | 9,091 | 8 | 72,73 | 2 | 18,18 | SI | CRÍTICO |
| Peso | 5 | 6 | 6 | 3 | 5 | 6 | 5 | 6 | 4 | 2 | 4 | 11 | 2 | 18,18 | 9 | 81,82 | 0 | 0 | SI | CRÍTICO |
| Abandono | 5 | 6 | 7 | 6 | 6 | 6 | 5 | 7 | 4 | 2 | 5 | 11 | 1 | 9,091 | 8 | 72,73 | 2 | 18,18 | SI | CRÍTICO |

 Corresponde a votación de los pacientes

Segunda votación: pregunta clínica 6:

Se definió como IMPORTANTE:

- Calidad de vida.
- Hemoglobina glicosilada.


PREGUNTA CLÍNICA 7

¿En personas adultas mayores con diabetes *mellitus* tipo 2 se requiere una individualización de la meta de control glucémico diferente a la meta de hemoglobina glicosilada menor de 7 %?

| Población | Intervención | Comparación | Desenlaces |
|---|---|---|---|
| Personas con diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> mayores de 65 años | Tratamiento buscando metas de HbA1c < 7 % | Tratamiento buscando metas de HbA1c entre 7 y 8 % | <ol style="list-style-type: none"> 1. Mortalidad 2. Complicaciones micro vasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) 3. Complicaciones macro vasculares (ACV, IAM, EAP) 4. Hipoglucemia 5. Calidad de vida 6. HbA1c 7. Ganancia de peso 8. Abandono (adherencia) |

| Desenlaces críticos | Desenlaces importantes |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Mortalidad 2. Complicaciones micro vasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) 3. Complicaciones macro vasculares (ACV, IAM, EAP) | <ol style="list-style-type: none"> 1. HbA1c 2. Calidad de vida 3. Ganancia de peso 4. Abandono (adherencia). 5. Hipoglucemia |

| Pregunta Clínica 7 | | ¿En personas adultas mayores con diabetes mellitus tipo 2 se requiere una individualización de la meta de control glucémico diferente a la meta de hemoglobina glicosilada menor de 7%? | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----------------|-------------------|-------|------------|-------|---------|-------|----------------|---|
| Desenlaces | Participantes | | | | | | | | | | | Total de Votos | Cantidad de Votos | | | | | | Categoría >70% | Graduación final de los desenlaces (Incluye discusión entre los participantes y nueva votación) |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | | No Importante | | Importante | | Crítico | | | |
| | | | | | | | | | | | | | # | % | # | % | # | % | | |
| Mortalidad | 9 | 9 | 6 | 7 | 9 | 9 | 5 | 9 | 7 | 8 | 7 | 11 | 0 | 0 | 2 | 18,18 | 9 | 81,82 | SI | CRÍTICO |
| Complicaciones micro vasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) | 8 | 7 | 8 | 6 | 7 | 7 | 7 | 6 | 8 | 7 | 7 | 11 | 0 | 0 | 2 | 18,18 | 9 | 81,82 | SI | CRÍTICO |
| Complicaciones macro vasculares (ACV, IAM, EAP) | 8 | 8 | 7 | 8 | 8 | 7 | 8 | 6 | 8 | 7 | 7 | 11 | 0 | 0 | 1 | 9,091 | 10 | 90,91 | SI | CRÍTICO |
| Hipoglucemia | 7 | 7 | 9 | 8 | 6 | 9 | 4 | 7 | 9 | 6 | 6 | 11 | 0 | 0 | 4 | 36,36 | 7 | 63,64 | NO | SEGUNDA VOTACIÓN: IMPORTANTE |
| HbA1C | 7 | 6 | 9 | 7 | 5 | 5 | 4 | 5 | 6 | 6 | 8 | 11 | 0 | 0 | 7 | 63,64 | 4 | 36,36 | NO | SEGUNDA VOTACIÓN: IMPORTANTE |
| Calidad de vida | 7 | 7 | 6 | 6 | 3 | 7 | 2 | 2 | 6 | 7 | 6 | 11 | 3 | 27,27 | 4 | 36,36 | 4 | 36,36 | NO | SEGUNDA VOTACIÓN: IMPORTANTE |
| Peso | 3 | 4 | 8 | 1 | 5 | 5 | 6 | 1 | 6 | 7 | 8 | 11 | 3 | 27,27 | 5 | 45,45 | 3 | 27,27 | NO | SEGUNDA VOTACIÓN: IMPORTANTE |
| Abandono | 6 | 7 | 3 | 4 | 6 | 2 | 5 | 5 | 6 | 6 | 8 | 11 | 2 | 18,18 | 7 | 63,64 | 2 | 18,18 | NO | SEGUNDA VOTACIÓN: IMPORTANTE |

 Corresponde a votación de pacientes.

Segunda votación: pregunta clínica 7:

Se definió como IMPORTANTE:

- - Hipoglucemia.
- - Hemoglobina glicosilada.
- - Calidad de vida.
- - Peso (ganancia).
- - Abandono (adherencia)

PREGUNTA CLÍNICA 8

¿En personas adultas con diabetes *mellitus* tipo 2 y enfermedad cardiovascular, se requiere una individualización de la meta de control glucémico diferente a la meta de hemoglobina glicosilada menor de 7 %?

| Población | Intervención | Comparación | Desenlaces |
|---|---|---|---|
| En personas adultas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 y enfermedad cardiovascular | Tratamiento buscando metas de HbA1c < 7 % | Tratamiento buscando metas de HbA1c entre 7 y 8 % | <ol style="list-style-type: none"> 1. Mortalidad 2. Complicaciones micro vasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) 3. Complicaciones macro vasculares (ACV, IAM, EAP) 4. Hipoglucemia 5. Calidad de vida 6. HbA1c 7. Ganancia de peso 8. Abandono (adherencia) |

| Desenlaces críticos | Desenlaces importantes |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Mortalidad 2. Complicaciones micro vasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) 3. Complicaciones macro vasculares (ACV, IAM, EAP) 4. HbA1c 5. Ganancia de peso 6. Abandono (adherencia) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Calidad de vida 2. Hipoglucemia |

| Pregunta Clínica 8 | | En personas adultas con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular, se requiere una individualización de la meta de control glucémico diferente a la meta de hemoglobina glicosilada menor de 7%? | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----------------|-------------------|----|------------|----|---------|-----|----------------|---|
| Desenlaces | Participantes | | | | | | | | | | | Total de Votos | Cantidad de Votos | | | | | | Categoría >70% | Graduación final de los desenlaces (Incluye discusión entre los participantes y nueva votación) |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | | No Importante | | Importante | | Crítico | | | |
| | | | | | | | | | | | | # | % | # | % | # | % | | | |
| Mortalidad | 9 | 9 | 8 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 7 | 7 | | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 100 | SI | CRÍTICO |
| Complicaciones micro vasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía) | 8 | 9 | 9 | 7 | 7 | 7 | 7 | 8 | 8 | 7 | | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 100 | SI | CRÍTICO |
| Complicaciones macro vasculares (ACV, IAM, EAP) | 8 | 9 | 9 | 9 | 9 | 8 | 7 | 8 | 7 | 7 | | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 100 | SI | CRÍTICO |
| Hipoglucemia | 4 | 7 | 9 | 5 | 4 | 7 | 9 | 7 | 6 | 6 | | 10 | 0 | 0 | 5 | 50 | 5 | 50 | NO | SEGUNDA VOTACIÓN: IMPORTANTE |
| HbA1C | 4 | 7 | 6 | 6 | 4 | 6 | 5 | 7 | 6 | 6 | | 10 | 0 | 0 | 8 | 80 | 2 | 20 | SI | CRÍTICO |
| Calidad de vida | 3 | 5 | 6 | 5 | 3 | 7 | 5 | 7 | 6 | 6 | | 10 | 2 | 20 | 6 | 60 | 2 | 20 | NO | SEGUNDA VOTACIÓN: IMPORTANTE |
| Peso | 5 | 7 | 6 | 6 | 4 | 4 | 7 | 7 | 6 | 6 | | 10 | 0 | 0 | 7 | 70 | 3 | 30 | SI | CRÍTICO |
| Abandono | 5 | 7 | 6 | 4 | 7 | 4 | 5 | 7 | 6 | 6 | | 10 | 0 | 0 | 7 | 70 | 3 | 30 | SI | CRÍTICO |

 Corresponde a votación de los pacientes.

Segunda votación: pregunta clínica 8:

Se consideró como IMPORTANTE:

- Hipoglucemia.
- Calidad de vida.

Detección de complicaciones


PREGUNTA CLÍNICA 9

¿En personas adultas con diabetes *mellitus* tipo 2 se debe hacer tamización de enfermedad cardiovascular?

| Población | Intervención | Comparación | Desenlaces |
|---|--|---|---|
| Personas adultas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 > 40 años. | Realizar pruebas de tamización (pruebas de detección de isquemia convencional) y tratamiento según hallazgos | No tamización y control de factores de riesgo (ejemplo: Manejo de dislipidemia, tabaquismo, hipertensión) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Mortalidad 2. Evento cardiovascular (IAM) 3. Complicación de cateterismo innecesario 4. Consecuencias de falsos negativos |

| Desenlaces críticos | Desenlaces importantes |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Mortalidad 2. Evento cardiovascular (IAM) 3. Complicación de cateterismo innecesario | <ol style="list-style-type: none"> 1. Consecuencias de falsos negativos |

| Pregunta Clínica 9 | | ¿En personas adultas con diabetes mellitus tipo 2 se debe hacer tamización de enfermedad cardiovascular? | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|---------------|--|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----------------|-------------------|----|------------|----|---------|-----|----------------|---|
| Desenlaces | Participantes | | | | | | | | | | | Total de Votos | Cantidad de Votos | | | | | | Categoría >70% | Graduación final de los desenlaces (Incluye discusión entre los participantes y nueva votación) |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | | No Importante | | Importante | | Crítico | | | |
| | # | % | # | % | # | % | # | % | # | % | # | | % | # | % | # | % | | | |
| Mortalidad | 7 | 7 | 9 | 7 | 8 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 100 | SI | CRÍTICO |
| Evento cardiovascular | 9 | 7 | 8 | 7 | 8 | 8 | 8 | 9 | 9 | 9 | | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 100 | SI | CRÍTICO |
| Consecuencia de complicaciones de FP | 8 | 8 | 6 | 5 | 8 | 6 | 6 | 5 | 6 | 5 | | 10 | 0 | 0 | 7 | 70 | 3 | 30 | SI | CRÍTICO |
| Consecuencia de complicaciones de FN | 8 | 8 | 5 | 5 | 8 | 7 | 5 | 5 | 3 | 5 | | 10 | 1 | 10 | 5 | 50 | 4 | 40 | NO | SEGUNDA VOTACIÓN: IMPORTANTE |

 Corresponde a votación de pacientes.

Segunda votación: pregunta clínica 9:

Se consideró como IMPORTANTE:

- Consecuencias de complicaciones de falsos negativos.

PREGUNTA CLÍNICA 10

¿En personas adultas con diabetes *mellitus* tipo 2 cuándo y cómo se debe hacer tamización para nefropatía diabética?

| Población | Intervención | Comparación | Desenlaces |
|---|--|--|---|
| En personas adultas normotensas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 | Tamizar para detección de micro albuminuria e indicar tratamiento a quienes la presenten con IECA o ARA II | No tamizar y dar tratamiento con IECA o ARA II a toda la población | 1. Mortalidad 2. Enfermedad cardiovascular 3. Proteinuria 4. Nefropatía diabética estadio III, depuración <60 ml/min. 5. Diálisis |

| Desenlaces críticos | Desenlaces importantes |
|--|-------------------------------|
| 1. Mortalidad 2. Enfermedad cardiovascular 3. Nefropatía diabética estadio III, depuración <60 ml/min 4. Diálisis | 1. Proteinuria |

| Pregunta Clínica 10 | | En personas adultas con diabetes mellitus tipo 2 cuándo y cómo se debe hacer tamización para nefropatía diabética? | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---------------|--|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----------------|-------------------|---|------------|--------|---------|--------|----------------|---|
| Desenlaces | Participantes | | | | | | | | | | | Total de Votos | Cantidad de Votos | | | | | | Categoría >70% | Graduación final de los desenlaces (Incluye discusión entre los participantes y nueva votación) |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | | No Importante | | Importante | | Crítico | | | |
| | # | % | # | % | # | % | # | % | # | % | | | | | | | | | | |
| Mortalidad | 7 | 9 | 9 | 7 | 8 | 7 | 9 | 9 | 8 | | | 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 | 100 | SI | CRÍTICO |
| Enfermedad cardiovascular | 7 | 7 | 6 | 8 | 9 | 7 | 7 | 8 | 7 | | | 9 | 0 | 0 | 1 | 11,111 | 8 | 88,889 | SI | CRÍTICO |
| Proteinuria | 4 | 9 | 7 | 8 | 6 | 8 | 7 | 6 | 6 | | | 9 | 0 | 0 | 4 | 44,444 | 5 | 55,556 | NO | SEGUNDA VOTACIÓN: IMPORTANTE |
| Nefropatía diabética Estadio III depuración <60 ml/min. | 9 | 6 | 9 | 8 | 6 | 9 | 8 | 7 | 7 | | | 9 | 0 | 0 | 2 | 22,222 | 7 | 77,778 | SI | CRÍTICO |
| Diálisis | 6 | 6 | 9 | 7 | 9 | 9 | 8 | 7 | 7 | | | 9 | 0 | 0 | 2 | 22,222 | 7 | 77,778 | SI | CRÍTICO |

■ Corresponde a votación de pacientes.

Segunda votación: pregunta clínica 10.

Se definió como IMPORTANTE:-Proteinuria.

PREGUNTA ECONÓMICA

¿En pacientes con DM 2 que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y no han alcanzado metas de control, cuál es la costo-efectividad de los siguientes antidiabéticos (segundo antidiabético) gliptinas o sulfonilureas (glibenclamida, glimepirida, o glicazida)?

Anexo 3: Búsqueda y evaluación de GPC

Anexo 3.1 Búsqueda sistemática y calificación de guías de práctica clínica

Estrategia de búsqueda, bases de datos.

Criterios de inclusión: Guías de Práctica Clínica publicadas desde el 1 de enero de 2009 hasta abril de 2014.

| Base de Datos | Estrategia | Período Buscado | Seleccionados para tamización |
|--|--|----------------------------|--|
| NGC, National Guideline Clearinghouse | Diabetes mellitus | 01/01/2009 a 13/03/2014 | 12/616 |
| GIN | Diabetes type 2 | 01/01/2009 a 13/03/2014 | 10/53 (4 duplicados) |
| CISMeF, Catalogageetl'IndexationdesS ites Médicaux | Diabète de type 2 | 01/01/2009 a 13/03/2014 | 1/42 |
| NZGG (New Zeland Guidelines Group) | Diabetes type 2 Límites: Publication type (-) Guides and standards | 01/01/2009 a 13/03/2014 | 0/2 |
| NICE (National Institute for Clinical Excellence) | Diabetes | 01/01/2009 a 13/03/2014 | 2/9 Hay 1 guía en proceso de actualización para Agosto 2015 |
| SIGN (Scottish Intercollegiate Network) | Diabetes | 01/01/2009 a 13/03/2014 | 1/1 |
| Guia Salud: | Diabetes tipo 2 | 01/01/2009 a 13/03/2014 | 1/1 (1 Ya seleccionada) |
| Redsalud | Diabetes | Sin límite | 1/1 |

| Base de Datos | Estrategia | Período Buscado | Seleccionados para tamización |
|---------------|---|----------------------------|----------------------------------|
| Cenetec | Diabetes | Sin límite | 0/4 |
| EMBASE | 1. 'practice guideline'/exp OR 'guidelines'/exp OR 'practice guidelines'/exp OR 'consensus development conference':it OR 'practice guideline':it OR 'practice parameter' OR recommendation* OR guideline*:ti OR consensus.:ti NOT (comment:it OR letter:it OR editorial:it OR note:it OR erratum:it OR 'short survey':it OR news:it OR 'newspaper article':it OR 'patient education handout':it OR 'case report':it OR 'historical article':it) NOT 'animal'/exp 2. 'diabetes mellitus'/exp AND [embase]/lim AND [2009-2014]/py | 01/01/2009 a 13/03/2014 | 0/16 |
| Google | Guía de practica clinica diabetes mellitus tipo 2 Diabetes mellitus guidelines | Sin limite | 2/25 2/80(16 duplicados) |
| MEDLINE OVID | 1. (exp practice guideline/ or practice guidelines/ or practice guideline as topic/ or guidelines/ or consensus development conferences/ or guideline adherence/ or practice guideline.pt. or guideline.pt. or consensus development conference.pt. or practice guideline.tw. or practice guidelines.tw. or practice parameter.tw. or practice parameters.tw. or guideline.tw. or guidelines.tw. or consensus.ti. or recommendation.ti. or recommendations.ti.) not (comment or letter or editorial or note or erratum or short survey or news or newspaper article or patient education handout or case report or historical article).pt. not animal/ 2. Diabetes Mellitus, Type 1/ 3. #1 AND #2 | 01/01/2009 a 13/03/2014 | 16/1182 |

Anexo 3.2. Herramienta de tamización de guías

| Guía | ¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada? | ¿Es una GPC basada en la evidencia? | ¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador? | ¿Establece recomendaciones? | Año de publicación > 2009 | Concepto |
|--|--|---|--|-----------------------------|---------------------------|--|
| | | ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria? | | | | |
| National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. Am J Kidney Dis [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Nov [cited 2014 May 23];60(5):850–86. | SÍ | SÍ | SÍ | SÍ | SÍ | Guía elegible para evaluación AGREE II |
| Handelsman Y, Mechanick JI, Dagogo-jack S, Davidson JA. AACE Guidelines. 2011; | SÍ | SÍ/ NO | SÍ | SÍ | SÍ | Guía elegible para evaluación AGREE II |
| American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2013. Diabetes Care [Internet].2013 Jan 1;36(Supplement 1):S11–S66. | SÍ | SÍ | SÍ | SÍ | SÍ | Guía elegible para evaluación AGREE II |
| University of Michigan Health System (UMHS). Management of type 2 diabetes mellitus. Ann Arbor (MI): University of Michigan Health System; 2012 Sep. 27 p | NO | NO | NO | SÍ | NO | No elegible. Es un resumen de las recomendaciones de la ADA |
| Sherifali D, Fitzpatrick-lewis D, Peirson L, Ciliska D, Pottie K, Dunfield L, et al. Screening for Type 2 Diabetes in Adults. CMAJ. 2012; | SÍ | SÍ | SÍ | SÍ | SÍ | Guía elegible para evaluación AGREE II |

| Guía | ¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada? | ¿Es una GPC basada en la evidencia? | ¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador? | ¿Establece recomendaciones? | Año de publicación > 2009 | Concepto |
|--|--|---|--|-----------------------------|---------------------------|--|
| | | ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria? | | | | |
| Riethof M, Pl F, Lindvall B, Michels R, Connor OP, Redmon B, et al. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Adults ICSI. 2012;(April). | SÍ | SÍ / NO | SÍ | SÍ | SÍ | Guía elegible para evaluación AGREE II |
| Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. Clin Chem [Internet]. 2002 Mar 1 [cited 2014 May 26];48(3):436-72. | NO | SÍ | SÍ | SÍ | SÍ | No seleccionada. Dado que los temas tratados no están dentro de los objetivos y alcances de nuestra guía. |
| Working Group of the Clinical Practice Guideline on Type 2 Diabetes. Clinical practice guideline for type 2 diabetes. Madrid (Spain): Basque Office for Health Technology Assessment, Osteba; 2008 Jul 1 | SÍ | SÍ | SÍ | SÍ | SÍ | Guía elegible para evaluación AGREE II. Sin embargo a la hora de evaluarla con AGREE II será necesario solicitar las búsquedas |
| National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008. | SÍ | SÍ | SÍ | SÍ | SÍ | Guía elegible para evaluación AGREE II |
| Recommandation D E Bonne Pratique. Stratégie médicamenteuse | | | | | | Guía no elegible para evaluación AGREE II por la limitación del idioma. |

| Guía | ¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada? | ¿Es una GPC basada en la evidencia? | ¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador? | ¿Establece recomendaciones? | Año de publicación > 2009 | Concepto |
|---|--|---|--|-----------------------------|---------------------------|---|
| | | ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria? | | | | |
| du contrôle glycémique du diabète de type 2. 2013; | | | | | | |
| Ministry of Health of Malasya. Clinical Practice Guidelines on Management of type 2 Diabetes Mellitus. 4th Edition. 2009; | SÍ | SÍ /NO | SÍ | SÍ | SÍ | Guía elegible para evaluación AGREE II |
| A.J. Scheen CM. RECOMMANDATIONS 2012 EN DIABÉTOLOGIE Prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 : une approche centrée sur le patient. 2012;(1):623-31. | | | | | | Guía no elegible para evaluación AGREE II por la limitación del idioma. |
| Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Optimal therapy recommendations for the prescribing and use of second-line therapy for patients with diabetes inadequately controlled on metformin. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2010 Aug. 33 p | NO | NO | NO | NO | NO | No seleccionada. |
| Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med | SÍ | SÍ | SÍ | SÍ | SÍ | Guía elegible para evaluación AGREE II |

| Guía | ¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada? | ¿Es una GPC basada en la evidencia? | ¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador? | ¿Establece recomendaciones? | Año de publicación > 2009 | Concepto |
|---|--|---|--|-----------------------------|---------------------------|---|
| | | ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria? | | | | |
| [Internet]. 2012 Feb 7;156(3):218-31. | | | | | | |
| Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Systematic guideline search and appraisal, as well as extraction of new and relevant recommendations , for the DMP “ diabetes mellitus type 2 “. 2011; | NO | NO | NO | NO | NO | No seleccionada. No corresponde a una GPC. |
| Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A Clinical Impact Assessment. 2010;(May). | SÍ | SÍ | SÍ | SÍ | SÍ | Guía elegible para evaluación AGREE II |
| Colagiuri S, Davies D, Girgis S CR. National Evidence Based Guideline for Case Detection and Diagnosis of Type 2 Diabetes. Diabetes Australia and the NHMRC C 2009, editor. AUSTRALIA; 2009. | SÍ | SÍ | SÍ | SÍ | SÍ | Guía elegible para evaluación AGREE II |
| Gil-Velázquez, L. Sil-Acosta, M Aguilar-Sánchez L. Practice guideline. Diagnosis and treatment of type 2 diabetes mellitus. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2013;51(1)104-19. 2013;51(1). | SÍ | SÍ/NO | NO | SÍ | SÍ | No seleccionada. No apta para continuar evaluación completa |
| Kasama K, Mui W, Lee WJ, Lakdawala M, Naitoh T, Seki Y, et al. IFSO-APC consensus statements 2011. Obes Surg [Internet]. 2012 May [cited 2014 May 27];22(5):677-84. | NO | SÍ/NO | SÍ | NO | SÍ | No seleccionada. |

| Guía | ¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada? | ¿Es una GPC basada en la evidencia? | ¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador? | ¿Establece recomendaciones? | Año de publicación > 2009 | Concepto |
|---|--|---|--|-----------------------------|---------------------------|--|
| | | ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria? | | | | |
| Instituto de Salud Carlos III M de C e I, Spain and Institute for Diabetes in Old People (IDOP) U. European Diabetes Working Party for Older People 2011 Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus (EDWPOP). 2011;37(3). | SÍ | SÍ | SÍ | SÍ | SÍ | Guía elegible para evaluación AGREE II. Pregunta 7 |
| Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer M-J, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 May 23];28(1):88–136. | SÍ | SÍ | SÍ | SÍ | SÍ | Guía elegible para evaluación AGREE II. Pregunta 8 y 10. |
| Czupryniak L. Guidelines for the management of type 2 diabetes: is ADA and EASD consensus more clinically relevant than the IDF recommendations? Diabetes Res Clin Pract [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2009 Dec [cited 2014 May 27];86 Suppl 1:S22–5. | NO | NO | NO | NO | NO | No seleccionada. No corresponde a una guía. |

| Guía | ¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada? | ¿Es una GPC basada en la evidencia? | ¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador? | ¿Establece recomendaciones? | Año de publicación > 2009 | Concepto |
|--|--|---|--|-----------------------------|---------------------------|--|
| | | ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria? | | | | |
| Blonde L. Current antihyperglycemic treatment guidelines and algorithms for patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Med [Internet]. Elsevier Inc.; 2010 Mar [cited 2014 May 27];123(3 Suppl):S12-8. | NO | NO | NO | NO | NO | No seleccionado. No corresponde a una GPC. |
| Ministerio de salud. Guía clínica diabetes mellitus 2. Santiago de Chile: Min sal. Guía Clínica Diabetes Mellitus 2. 2010. | SÍ | SÍ/NO | SÍ | SÍ | SÍ | Guía elegible para evaluación AGREE II. |
| Canadian diabetes Association 2013. Clinical Practice Guideline For the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Can J diabetes. 2013; | SÍ | SÍ | SÍ | SÍ | SÍ | Guía elegible para evaluación AGREE II. |
| Medical antihyperglycaemic treatment of diabetes mellitus type 2. Update of the evidence-based guideline of the German Diabetes Association | SÍ | SÍ/NO | NO | SÍ | SÍ | No seleccionada, dado que busca actualizar una guía del 2004, sin una metodología adecuada para ello |
| Menéndez, Sara Artola, Rubio, Lourdes Barutell, Badorrey, Belén Benito, Barrera, Francisco Carramiñana, Práctica clínica en la DM2, Análisis crítico de las evidencias por la RedGDPS. | SÍ | SÍ/NO | NO | SÍ | SÍ | Tiene una metodología pobre, con información incompleta que no permite garantizar un adecuado rigor en la elaboración. No seleccionada |
| Seino Y, Nanjo K, Tajima N, et al. Report of the Committee on the | SÍ | NO | NO | SÍ | SÍ | Tiene una metodología pobre, con información |

| Guía | ¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada? | ¿Es una GPC basada en la evidencia? | ¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador? | ¿Establece recomendaciones? | Año de publicación > 2009 | Concepto |
|---|--|---|--|-----------------------------|---------------------------|---|
| | | ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria? | | | | |
| Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus. The Committee of the Japan Diabetes Society on the diagnostic criteria of diabetes mellitus. Diabetol Int 2010;1:2-20. | | | | | | incompleta que no permite garantizar un adecuado rigor en la elaboración. No seleccionada |

Anexo 3.3. Selección Guías con la herramienta AGREE II. Calificación discriminada por dominio.

| GUÍA | DOMINIO 1 | DOMINIO 2 | DOMINIO 3 | DOMINIO 4 | DOMINIO 5 | DOMINIO 6 | PUNTUACION |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. Am J Kidney Dis [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Nov [cited 2014 May 23];60(5):850–86. | 94 | 44 | 88 | 94 | 58 | 93 | 83 |
| Handelsman Y, Mechanick JI, Dagogo-jack S, Davidson JA. AACE Guidelines. 2011; | 55 | 25 | 50 | 44 | 20 | 79 | 25 |
| Canadian Diabetes association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines For the Prevention and management of Diabetes in Canada. Can J Diabetes 2013;37(suppl 1):s1-s212. | 88 | 91 | 81 | 97 | 47 | 95 | 75 |
| American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2013. Diabetes Care [Internet].2013 Jan 1;36(Supplement 1):S11–S66. | 63 | 22 | 28 | 75 | 35 | 79 | 25 |
| Sherifali D, Fitzpatrick-lewis D, Peirson L, Ciliska D, Pottie K, Dunfield L, et al. Screening for Type 2 Diabetes in Adults. CMAJ. 2012; | 88 | 80 | 80 | 97 | 68 | 95 | 75 |
| Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical | 94 | 63 | 77 | 97 | 52 | 100 | 83 |

| GUÍA | DOMINIO 1 | DOMINIO 2 | DOMINIO 3 | DOMINIO 4 | DOMINIO 5 | DOMINIO 6 | PUNTUACION |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med [Internet]. 2012 Feb 7;156(3):218-31. | | | | | | | |
| Riethof M, Flavin PL, Lindvall B, Michels R, O'Connor P, Redmon B, Retzer K, Roberts J, Smith S, Sperl Hillen J. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Adults. http://bit.ly/Diabetes0412 . Updated April 2012. | 86 | 55 | 88 | 86 | 75 | 91 | 66 |
| Working Group of the Clinical Practice Guideline on Type 2 Diabetes. Clinical practice guideline for type 2 diabetes. Madrid (Spain): Basque Office for Health Technology Assessment, Osteba; 2008 Jul 1 | 91 | 88 | 59 | 80 | 50 | 91 | 75 |
| Ministry of Health of Malasya. Clinical Practice Guidelines on Management of type 2 Diabetes Mellitus. 4th Edition. 2009; | 80 | 44 | 53 | 77 | 6 | 75 | 16 |
| Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A Clinical Impact Assessment. 2010;(May). | 86 | 91 | 73 | 83 | 83 | 62 | 75 |
| Colagiuri S, Davies D, Girgis S CR. National Evidence Based Guideline for Case Detection and Diagnosis of Type 2 Diabetes. Diabetes Australia and the NHMRC C 2009., editor. AUSTRALIA; 2009. | 80 | 50 | 78 | 94 | 54 | 91 | |
| Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer M-J, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 May 23];28(1):88-136. | 75 | 50 | 67 | 91 | 70 | 100 | |
| Instituto de Salud Carlos III M de C e I, Spain and Institute for Diabetes in Old People (IDOP) U. European Diabetes Working Party for Older People 2011 Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus (EDWPOP). 2011;37(3). | 55 | 47 | 26 | 66 | 37 | 66 | |
| National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008. | 100 | 94 | 95 | 100 | 93 | 100 | |
| Ministerio de Salud. Guía Clínica diabetes mellitus 2 tipo. Santiago de Chile: Minsal, 2010 | 22 | 41 | 6 | 55 | 54 | 41 | |

3.3.1 Selección final de guías de práctica clínica:

Se escogieron las guías con puntaje mayor del 60% en los dominios 3 y 5. Guías en total: 9.

Guías:

1. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. Am J Kidney Dis [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Nov [cited 2014 May 23];60 (5):850–86.
2. Sherifali D, Fitzpatrick-lewis D, Peirson L, Ciliska D, Pottie K, Dunfield L, et al. Screening for Type 2 Diabetes in Adults. CMAJ. 2012.
3. Riethof M, Flavin PL, Lindvall B, Michels R, O'Connor P, Redmon B, Retzer K, Roberts J, Smith S, Sperl Hillen J. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Adults. <http://bit.ly/Diabetes0412>. Updated April 2012
4. Canadian Diabetes association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and management of Diabetes in Canada. Can J Diabetes 2013;37 (suppl 1):s1-s212.
5. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer M-J, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 May 23];28(1):88–136.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A Clinical Impact Assessment. 2010;(May).
7. Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med [Internet]. 2012 Feb 7;156(3):218–31.
8. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008.
9. Colagiuri S, Davies D, Girgis S CR. National Evidence Based Guideline for Case Detection and Diagnosis of Type 2 Diabetes. Diabetes Australia and the NHMRC C 2009., editor. AUSTRALIA; 2009.

Anexo. 4 Perfiles de evidencia GRADE

Perfil de la evidencia pruebas diagnósticas:

| Pregunta | ¿Debería utilizarse el FINDRISK para la tamización de diabetes no diagnosticada, en población Colombiana adulta? | | | | | | | |
|--|--|----------------------------------|---|----------------------|----------------|-------------|----------------------|---------------|
| Paciente o Población | Pacientes diabéticos tipo 2. | | | | | | | |
| Evaluación de la calidad para estudios de pruebas diagnósticas | | | | | | | | |
| Desenlace | Número de estudios | Diseño de los estudios | Factores que podrían disminuir la calidad de la evidencia | | | | | Calidad Final |
| | | | Riesgo de sesgos | Evidencia Indirecta | Inconsistencia | Imprecisión | Sesgo de publicación | |
| Verdaderos Positivos (62) | 9 estudios | Estudios de pruebas diagnósticas | Bajo | Alguna incertidumbre | Seria | Ninguna | Ninguno | ⊕⊕⊖⊖ |
| Verdaderos Negativos (841) | 9 estudios | Estudios de pruebas diagnósticas | Bajo | Alguna incertidumbre | Seria | Ninguna | Ninguno | ⊕⊕⊖⊖ |
| Falsos Positivos (39) | 9 estudios | Estudios de pruebas diagnósticas | Bajo | Alguna incertidumbre | Seria | Ninguna | Ninguno | ⊕⊕⊖⊖ |
| Falsos negativos (58) | 9 estudios | Estudios de pruebas diagnósticas | Bajo | Alguna incertidumbre | Seria | Ninguna | Ninguno | ⊕⊕⊖⊖ |

Perfil de la evidencia de los cambios en el estilo de vida.

Pregunta: ¿Podrían las intervenciones multifactoriales estructuradas, incluyendo cambios intensivos en la dieta y ejercicio vs cambios usuales ser usados como manejo inicial en los pacientes con diagnóstico reciente de diabetes *mellitus* tipo 2?

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|--|-------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------|----------------------|---|-----------------|------------------------|---|------------------|------------|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Intervenciones multifactoriales estructuradas, incluyendo cambios en la dieta y ejercicio | Cambios usuales | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| Mortalidad total (follow-up median 9.6 years; assessed with: Eventos totales de muerte) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | serious ¹ | no serious imprecision | none | 202/2570 (7.9%) | 174/2575 (6.8%) | HR 0.85 (0.69 to 1.04) | 10 fewer per 1000 (from 20 fewer to 3 more) | ⊕⊕⊕⊖ MODERATE | CRITICAL |
| | | | | | | | | 10% | | 14 fewer per 1000 (from 30 fewer to 4 more) | | |
| Mortalidad cardiovascular (follow-up median 9.6 years; assessed with: Eventos de muerte cardiovascular) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | serious ¹ | serious ² | none | 57/2570 (2.2%) | 52/2575 (2%) | HR 0.88 (0.61 to 1.29) | 2 fewer per 1000 (from 8 fewer to 6 more) | ⊕⊕⊖⊖ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 5% | | 6 fewer per 1000 (from 19 fewer to 14 more) | | |
| Infarto agudo de miocardio (follow-up median 9.6 years; assessed with: Eventos de IAM) | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|------|-----------------|-----------------|------------------------|---|------------------|-----------|
| 1 | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | serious ¹ | no serious imprecision | none | 163/2575 (6.3%) | 191/2570 (7.4%) | HR 0.84 (0.68 to 1.04) | 12 fewer per 1000 (from 23 fewer to 3 more) | ⊕⊕⊕⊖ MODERATE | CRITICAL |
| | | | | | | | | 8% | | 12 fewer per 1000 (from 25 fewer to 3 more) | | |
| Ataque cerebrovascular (follow-up median 9.6 years; assessed with: Eventos de ACV isquémico) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | serious ¹ | serious ² | none | 85/2570 (3.3%) | 80/2575 (3.1%) | HR 1.05 (0.77 to 1.42) | 2 more per 1000 (from 7 fewer to 13 more) | ⊕⊕⊕⊖ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 5% | | 2 more per 1000 (from 11 fewer to 20 more) | | |
| Control glucémico (follow-up 6 a 60 months; measured with: Niveles de hemoglobina glicosilada; range of scores: 0—2 %; Better indicated by lower values) | | | | | | | | | | | | |
| 7 | randomised trials | serious ³ | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none | 473 | 418 | - | MD 0.4 lower (0.76 to 0.04 lower) | ⊕⊕⊕⊖ MODERATE | IMPORTANT |

¹ Pacientes podían estar recibiendo medicación hipoglicemiante. NO era manejo inicial

² Pequeño número de eventos genera intervalo de confianza amplio que cruza el 1

³ Múltiples estudios no reportaron método aleatorización, ni cegamiento de la misma

Pregunta: ¿Se podría iniciar el manejo solamente con cambios en el estilo de vida intensivos vs cambios usuales en el estilo de vida y/o antidiabéticos orales en diabetes *mellitus* recién diagnosticada como terapia inicial?

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|-----------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------|----------------------|---|---|------------------------|---|------------------|------------|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Iniciar manejo solamente con cambios intensivos de estilo de vida (ejercicio) | Cambios usuales en el estilo de vida y/o antidiabéticos | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| Mortalidad general (follow-up mean 12.5 years; assessed with: Número de eventos de mortalidad) | | | | | | | | | | | | |
| 12 | observational studies | no serious risk of bias | serious ¹ | serious ² | no serious imprecision | none | 3150/10000 (31.5%) | 5% | HR 0.62 (0.47 to 0.83) | 19 fewer per 1000 (from 8 fewer to 26 fewer) | ⊕⊕⊕⊕ VERY LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 10% | | 37 fewer per 1000 (from 16 fewer to 52 fewer) | | |
| Mortalidad cardiovascular (follow-up mean 12.5 years; assessed with: Numero de eventos de mortalidad cardiovascular) | | | | | | | | | | | | |
| 12 | observational studies | no serious risk of bias | no serious inconsistency | serious ² | no serious imprecision | none | 1508/10000 (15.1%) | 2612/10862 (24%) | RR 0.58 (0.42 to 0.79) | 101 fewer per 1000 (from 50 fewer to 139 fewer) | ⊕⊕⊕⊕ VERY LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 10% | | 42 fewer per 1000 (from 21 fewer to 58 fewer) | | |

¹ Heterogeneidad alta. I2 71%. Estimativos del tamaño del efecto muy disimiles

² Las cohortes no tuvieron programas de ejercicio estructurados y supervisados

Pregunta: ¿Podrá el ejercicio de resistencia vs cambios usuales en el estilo de vida ser usado para personas adultas con diabetes *mellitus* tipo 2 recién diagnosticada como manejo inicial?

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|-------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------------------|-------------------|------------------------------------|------------------|------------|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Ejercicio de resistencia | Cambios usuales en el estilo de vida | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| Control glucémico (follow-up 16 a 40 weeks; measured with: Niveles de hemoglobina glicosilada; range of scores: 0-2 %; Better indicated by lower values) | | | | | | | | | | | | |
| 4 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none | 181 | 149 | - | MD 0.57 lower (1.14 to 0.01 lower) | ⊕⊕⊕⊖ MODERATE | IMPORTANT |

¹ Múltiples estudios en que no se realizó cegamiento en la aleatorización, múltiples estudios en que no se realizó análisis por intención de tratar

Pregunta: ¿Podría el ejercicio aeróbico vs cambios usuales en el estilo de vida ser usado en personas adultas con diabetes *mellitus* tipo 2 recién diagnosticada?

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|--|-------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|--------------------|--------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|-------------|------------|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Ejercicio aerobico | Cambios usuales en el estilo de vida | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| Control glucémico (follow-up 12 a 52 weeks; measured with: Niveles de Hemoglobina glicosilada; range of scores: 0--2; Better indicated by lower values) | | | | | | | | | | | | |
| 18 | randomised trials | serious ¹ | serious ² | no serious indirectness | no serious imprecision | none | 480 | 368 | - | mean 0.73 lower (1.06 to 0.4 lower) | ⊕⊕⊖⊖ LOW | IMPORTANT |

¹ Porcentaje alto de estudios que no reportan cegamiento en la aleatorización, NO hay evaluación cegada de los desenlaces

² Alta heterogeneidad entre los estudios. I² 92 %

Pregunta: ¿Podría la dieta Mediterránea “PREDIMEC” vs. dieta usual ser usada en pacientes con diabetes 2?

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|--|-------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------|----------------------|-----------------------------|----------------|------------------------|---|------------------|------------|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Dieta Mediterránea PREDIMEC | Dieta Usual | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| Accidente cerebrovascular (follow-up 6 years; assessed with: eventos) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | serious ¹ | no serious imprecision | None | 81/4997 (1.6%) | 58/2450 (2.4%) | HR 0.61 (0.44 to 0.86) | 9 fewer per 1000 (from 3 fewer to 13 fewer) | ⊕⊕⊕⊖ MODERATE | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| Infarto Agudo de Miocardio (assessed with: eventos) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | serious ¹ | no serious imprecision | none | 68/4997 (1.4%) | 38/2450 (1.6%) | HR 0.77 (0.52 to 1.15) | 4 fewer per 1000 (from 7 fewer to 2 more) | ⊕⊕⊕⊖ MODERATE | CRITICAL |
| | | | | | | | | 5% | | 11 fewer per 1000 (from 24 fewer to 7 more) | | |
| Mortalidad (assessed with: número de muertes) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | Serious ¹ | no serious imprecision | none | 57/4997 (1.1%) | 30/2450 (1.2%) | RR 0.83 (0.54 to 1.29) | 2 fewer per 1000 (from 6 fewer to 4 more) | ⊕⊕⊕⊖ MODERATE | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |

1 Incluye pacientes diabéticos y no diabéticos

Pregunta: ¿Podría la adición de sulfonilureas vs. metformina o placebo ser usado para diabetes *mellitus* tipo 2 mal controlada como manejo inicial?

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------------|------------------------|-----------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------|--|------------------|------------|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Adición de sulfonilureas | Metformina o placebo | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| Mortalidad por causas cardiovasculares (follow-up 20-60 months; assessed with: Eventos) | | | | | | | | | | | | |
| 5 | observational studies ¹ | serious ² | serious ³ | serious ⁴ | serious ^{4,5} | reporting bias ⁶ | 5733/77371 (7.4%) | 0% | RR 2.72 (1.95 to 3.79) | - | ⊕⊕⊕⊕ VERY LOW | CRITICAL |
| Mortalidad por cualquier causa (follow-up 20 a 60 months; assessed with: Eventos) | | | | | | | | | | | | |
| 13 | observational studies | serious ² | serious ³ | no serious indirectness ⁴ | serious ⁵ | reporting bias ⁶ | 19095/142988 (13.4%) | 3847/77103 (5%) | RR 1.92 (1.48 to 2.49) | 46 more per 1000 (from 24 more to 74 more) | ⊕⊕⊕⊕ VERY LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |

1 Además incluyó 3 estudios de casos y controles

2 En el estudio no se reporta el sesgo de publicación

3 Estudios incluidos en el análisis muy heterogéneos, I²: >93 %

4 La evidencia presentada es indirecta

⁵ Intervalo de confianza de los estudios incluidos amplio.

⁶ En el análisis no se reporta el sesgo de publicación

¹ Heterogeneidad entre los estudios I²: 63 %

Pregunta: ¿Podría la adición de sulfonilureas vs. metformina o placebo ser usado diabetes *mellitus* tipo 2 mal controlada como manejo inicial?

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|-------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|------------------------|---|-------------|------------|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Adición de sulfonilureas | Metformina o placebo | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| Hemoglobina glicosilada (follow-up median 6 months; measured with: HbA1c; Better indicated by lower values) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious ¹ | serious ² | no serious indirectness | no serious imprecision | none | 494 | 486 | - | MD 0 higher (0 to 0 higher) | ⊕⊕⊖⊖ LOW | IMPORTANT |
| Hipoglicemia (assessed with: glicemia) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious ¹ | serious ² | no serious indirectness | no serious imprecision | none | 286/494 (57.9%) | 83/486 (17.1%) | RR 1.56 (1.08 to 2.26) | 96 more per 1000 (from 14 more to 215 more) | ⊕⊕⊖⊖ LOW | IMPORTANT |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |

¹ No cegamiento a la asignación

² Heterogeneidad moderada. I:72 %. Probablemente debido a diferencias en la población estudiada

Pregunta: ¿Podría la adición de sulfonilureas vs. metformina o placebo ser usada para diabetes *mellitus* tipo 2 mal controlada como manejo inicial?

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|--|-------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------------------|------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|------------------------|--|------------------|------------|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Adicion de sulfonilureas | Metformina o placebo | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| Hipoglicemia (assessed with: glicemia) | | | | | | | | | | | | |
| 20 | randomised trials | serious ¹ | serious ² | no serious indirectness | serious ³ | none | 854/1557 (54.8%) | 302/1338 (22.6%) | RR 4.09 (2.13 to 7.89) | 697 more per 1000 (from 255 more to 1000 more) | ⊕⊕⊕⊕ VERY LOW | IMPORTANT |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| Eventos adversos sistema nervioso (assessed with: Eventos) | | | | | | | | | | | | |
| 20 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness ⁴ | no serious imprecision | none | 1/981 (0.1%) | 0/827 (0%) | RR 1.27 (1.03 to 1.57) | - | ⊕⊕⊕⊕ MODERATE | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |

¹ No cegamiento a la asignación

² heterogeneidad entre estudios moderada. I²: 56 %

³ IC 95 %: 2.13, 7,89 intervalo de confianza amplio

⁴ La evidencia presentada es indirecta

Pregunta: ¿Podría la adición de inhibidores de SGLT 2 vs metformina ser usado como segunda opción para diabetes tipo 2 mal controlada?

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|--|-------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|----------------------------------|------------|-------------------|------------------------------------|------------------|------------|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Adición de inhibidores de SGLT 2 | Metformina | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| Hemoglobina glicosilada (follow-up 12-104 weeks; measured with: % HbA1c; Better indicated by lower values) | | | | | | | | | | | | |
| 6 | randomised trials | no serious risk of bias | serious ¹ | no serious indirectness | no serious imprecision | none | 742 | 753 | - | MD 0.47 lower (0.6 to 0.34 lower) | ⊕⊕⊕⊖ MODERATE | IMPORTANT |
| Peso (follow-up 12-104 weeks; measured with: kilogram's; Better indicated by lower values) | | | | | | | | | | | | |
| 6 | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none | 748 | 755 | - | MD 2.17 lower (2.52 to 1.82 lower) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | CRITICAL |

Pregunta: ¿Podría la terapia combinada desde el inicio vs monoterapia con metformina ser usada en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 recién diagnosticada?

Settings: Colombia

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|--|-------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|-----------------------------------|----------------------------|-------------------|-----------------------------------|------------------|------------|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Terapia combinada desde el inicio | Monoterapia con metformina | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| Hemoglobina glicosilada (follow-up mean 6 months; measured with: Niveles sericos de HbA1c; Better indicated by lower values) | | | | | | | | | | | | |
| 13 | randomised trials | serious ¹ | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none | 4168 | 3326 | - | MD 0.43 lower (0.56 to 0.3 lower) | ⊕⊕⊕⊖ MODERATE | IMPORTANT |

¹ Múltiples estudios con reporte incompleto de datos de desenlace, falta de cegamiento en la aleatorización, o reporte selectivo

Pregunta: ¿Podría la terapia combinada (Metformina + gliptinas) desde el inicio vs monoterapia con metformina ser usada en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 recién diagnosticada?

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|-------------------|-------------------------|---------------------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|--|----------------------------|-----------------------|---|------------------|------------|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Terapia combinada (Metformina + gliptinas) desde el inicio | Monoterapia con metformina | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| Hemoglobina glicosilada (follow-up 24 a 104 weeks; measured with: Niveles sanguíneos HbA1c; Better indicated by lower values) | | | | | | | | | | | | |
| 5 | randomised trials | serious | no serious inconsistency | no serious indirectness | no serious imprecision | none | 1412 | 1402 | - | MD 0.49 lower (0.57 to 0.4 lower) | ⊕⊕⊕⊖ MODERATE | IMPORTANT |
| Cambio en el peso (follow-up 24 a 104 weeks; measured with: Kilogramos; Better indicated by lower values) | | | | | | | | | | | | |
| 4 | randomised trials | no serious risk of bias | serious ¹ | no serious indirectness | no serious imprecision | none | 1333 | 1315 | - | MD 0.44 lower (0.22 to 0.67 lower) | ⊕⊕⊕⊖ MODERATE | CRITICAL |
| Hipoglicemia (follow-up 24 a 104 weeks; assessed with: Eventos de hipoglicemia) | | | | | | | | | | | | |
| 5 | randomised trials | no serious risk of bias | no serious inconsistency ¹ | no serious indirectness | serious ² | none | 67/2508 (2.7%) | 46/1896 (2.4%) | RR 1.04 (0.72 to 1.5) | 1 more per 1000 (from 7 fewer to 12 more) | ⊕⊕⊕⊖ MODERATE | CRITICAL |

¹ Importante heterogeneidad entre los estudios, I² 99 %

² Amplios intervalos de confianza cruzando el 1

Anexo 5: Reporte de la participación de pacientes y sus resultados durante el desarrollo de la GPC

| Momento dentro del desarrollo de GPC | Estrategias para la participación de pacientes | Resultado | Incorporación |
|---|--|--|---|
| 1. Identificación y graduación de desenlaces. | Participación | <p>Durante la discusión del listado de preguntas, el paciente Víctor Fino menciona su preocupación por el alcance y cobertura para la realización de la prueba, relacionada con la pregunta clínica 1, dado que según su concepto y apreciación es escaso.</p> <p>El paciente Ernesto Penagos pide información más profunda acerca de las complicaciones macro y micro vasculares, así como el significado de falsos positivos y falsos negativos de la prueba, a lo cual se le dieron explicaciones con respecto a cada pregunta con ejemplos.</p> <p>Se identificaron los desenlaces en los cuales la votación de los representantes de los pacientes no fue congruente con la del resto de participantes del grupo desarrollador, dando espacio para la discusión sobre sus opiniones y se acordó validar algunos desenlaces como importantes según sus perspectivas.</p> | <p>Los siguientes desenlaces se calificaron como importantes teniendo en cuenta la opinión y participación de los representantes de los pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Falsos positivos: (Consecuencias negativas de tratamiento innecesario), en la pregunta clínica 2. b) Calidad de vida, hipoglicemia, y ganancia de peso, en la pregunta clínica 3. c) Consecuencias de falsos negativos, en la pregunta clínica 9. |
| 2. Formulación de recomendaciones | Participación | Durante las reuniones de formulación de recomendaciones se contó con la participación de los representantes de los pacientes, quienes aportaron sus opiniones y contribuyeron durante las discusiones y los consensos con el grupo | a) Los miembros del grupo desarrollador (incluyendo los representantes de los pacientes) coincidieron en que, la tamización de enfermedad cardiovascular no se recomienda de manera rutinaria |

| | | | |
|--|--|---|---|
| | | <p>desarrollador de la guía para la elaboración de las recomendaciones.</p> <p>a) En la pregunta clínica 4, 5 y 6 los representantes de los pacientes solicitaron de forma expresa que se recomiende que el personal médico discuta con los pacientes o se disponga de un manual donde se expliquen todos riesgos y efectos adversos asociados con el uso de los diferentes medicamentos antes del inicio de la terapia.</p> <p>b) En la pregunta clínica 9 los pacientes expresaron gran interés en la adopción de estrategias para prevenir eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, por lo que manifestaron estar de acuerdo con que se le hagan pruebas de tamización para enfermedad cardiovascular a los pacientes diabéticos tipo 2 asintomáticos dado que ellos estarán más tranquilos acerca de su enfermedad a pesar del potencial riesgo de presentar efectos adversos asociados.</p> | <p>para todos los pacientes con diabetes mellitus tipo asintomáticos, sin embargo la decisión del grupo fue generar recomendaciones diferenciales que tuvieran en cuenta las preferencias de los pacientes en aquellos que prefieran realizarse las pruebas diagnósticas a pesar de los posibles falsos negativos.</p> <p>b) Teniendo en cuenta la opinión de los representantes de los pacientes y de la formulación de las recomendaciones, esta guía de práctica clínica incluye la realización de una guía para pacientes en la que se dan recomendaciones acerca de la diabetes, alimentación, actividad física, control de la diabetes, y complicaciones.</p> |
|--|--|---|---|

Anexo 6: Matriz de agregación y calificación de opiniones provenientes de los procesos de socialización

Primera socialización de las guías de práctica clínica mayo 2014

| No. | Nombre del actor de SGSS | Institución que representa | Datos de contacto | Opinión | Categoría o tipo de opinión* | Documento, número de página y capítulo al que pertenece la opinión** | Resultados de evaluación De la opinión *** |
|-----|--------------------------|----------------------------|-------------------|--|------------------------------|--|---|
| 1 | Ángela Pérez | IETS | | Reunión de socialización de las GPC en la Pontificia Universidad Javeriana el día 12 de mayo de 2014. Acerca de la pregunta clínica 1: “Los desenlaces deben ser finales, y no solo características operáticas de las pruebas. Es necesario que se detallen cuáles son los ‘desenlaces negativos asociados a no detectar’, estos deben ser explícitos en la pregunta PICO”. | 2 y 3 | | 1. Incluida. Al momento de realizar la búsqueda en la evidencia se encontrarán las características operativas de las pruebas como modelos, más no los desenlaces evaluados de los análisis de esas pruebas. Por lo tanto en las reuniones con el grupo desarrollador se definieron como desenlaces de los falsos negativos los asociados a no detectar, y por tanto no tratar tempranamente a los pacientes con diabetes <i>mellitus</i> . |
| 2 | Ángela Pérez | IETS | | Reunión de socialización de las GPC en la Pontificia Universidad Javeriana el día 12 de mayo de 2014. Respecto a la pregunta clínica 2: Es necesario que se detallen cuáles los desenlaces. | 2 | Preguntas y desenlaces. | 1. Incluida. |
| 3 | Ángela Pérez | IETS | | Reunión de socialización de las GPC en la Pontificia Universidad Javeriana el día 12 de mayo de 2014. En cuanto a la pregunta clínica 3: ¿Cuál es la definición del | 2 | Alcance y objetivos. Recomendaciones. | 1. Incluida. |

| No. | Nombre del actor de SGSS | Institución que representa | Datos de contacto | Opinión | Categoría o tipo de opinión* | Documento, número de página y capítulo al que pertenece la opinión** | Resultados de evaluación De la opinión *** |
|-----|--------------------------|----------------------------|-------------------|---|------------------------------|--|---|
| | | | | grupo de cambios “intensivos” y “cambios usuales”? | | | |
| 4 | Ángela Pérez | IETS | | Reunión de socialización de las GPC en la Pontificia Universidad Javeriana el día 12 de mayo de 2014. Respecto a la pregunta clínica 9: ¿En pacientes menores de 40 años no está indicado realizar esta tamización? | 2 | Documento de recomendaciones. | 1. Incluida. La tamización de los pacientes con síntomas cardiovasculares se evaluará de acuerdo a los grupos donde ya se ha realizado la evaluación de la tamización. |

* Categoría o tipo de opinión

1. Edición (ortografía, redacción)
2. Solicitud de aclaración de términos
3. Aporte
4. Comentarios positivos
5. Comentarios negativos

**Documento, número de página y capítulo al que pertenece la opinión

- Documentos posibles: definición de alcance y objetivos, preguntas clínicas y desenlaces críticos, recomendaciones, primera versión de la GPC, versión final de la GPC y sus productos: reporte metodológico de una GPC, guía para uso por parte de profesionales de la salud y documento de información para pacientes, familiares o cuidadores.
- Capítulo o paso metodológico al que pertenece la opinión según la presente Guía Metodológica

1. Anexos
2. Glosario
3. Introducción

***Resultados de la evaluación de la opinión

1. Incluida
2. No incluida

Segunda socialización de las guías de práctica clínica febrero de 2015

Actualización de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano en sus componentes Guía de Práctica y Evaluación Económica,

| No. | Nombre del actor de SGSS | Institución Que representa | Datos de contacto | Opinión | Categoría o tipo de opinión* | Documento, número de página y capítulo al que pertenece la opinión** | Resultados De evaluación De la opinión *** |
|------------|---------------------------------|-----------------------------------|--|---|-------------------------------------|---|---|
| 1 | Sandra Isaza | Estudiante | Mail: sandraisazaneuro@yahoo.com Teléfono: 301 642 8399 | Me preocupa el comentario sobre el huevo en la dieta, en la pregunta 3 en la parte de buena práctica clínica, en un país como Colombia, donde una de las fuentes de proteína es el huevo. | 2 y 3 | Cambios en el estilo de vida | 1. Incluida |
| 2 | Claudia Huertas | Salud | Mail: claudiaache@hotmail.com | Me gustaría estar actualizada con su información. Gracias | 2 | Guía de práctica clínica en general | 1. Incluida. |

| No. | Nombre del actor de SGSS | Institución Que representa | Datos de contacto | Opinión | Categoría o tipo de opinión* | Documento, número de página y capítulo al que pertenece la opinión** | Resultados De evaluación De la opinión *** |
|-----|--------------------------|--|--|--|------------------------------|--|--|
| 3 | Marcela Pérez | | Mail: marcelaperez78@hotmail.com | Me parecen excelentes las guías. Gracias | 4 | Alcance y objetivos. Recomendaciones. | 1. Incluida. |
| 4 | Adriana Mejía García | Fundación El Amparo | Mail: adri42ana@gmail.com | Es muy importante tener una guía que podamos entregar a los pacientes, donde se maneje un lenguaje sencillo, con objetivos alcanzables, teniendo en cuenta toda la población, la educación hace parte del buen manejo para una patología como esta. | 3 | Guía de pacientes. | 1. Incluida. |
| 5 | Fernando García Ortega | Hospital Santa Matilde, Madrid, Cundinamarca | Mail: fergo57@yahoo.es Teléfono: 311 287 0595 | No vi por ninguna parte una postura en contra de la pseudociencia que pulula en torno a todas las enfermedades crónicas e incurables como estas que revisamos, cuando en televisión e internet, prensa escrita, radio, salen sistemáticamente magos, homeópatas naturistas, chamanes, acupunturistas, ayurvédicos, actrices de TV y toda suerte de farsantes curando los males, con mucho más manejo publicitario que el nuestro, debatiendo nuestros planteamientos y | 2 y 3 | Recomendaciones. | 1. No Incluida |

| No. | Nombre del actor de SGSS | Institución Que representa | Datos de contacto | Opinión | Categoría o tipo de opinión* | Documento, número de página y capítulo al que pertenece la opinión** | Resultados De evaluación De la opinión *** |
|-----|--------------------------|------------------------------|--|---|------------------------------|--|--|
| | | | | afirmando que ellos si curan a los pacientes. ¿Dónde está la contraparte de la ciencia, de las autoridades de vigilancia y control? En ningún lado porque el ministerio está infiltrado por los alternativos, dulces y complementarios y por lo tanto, el Doctor Russo o la medicina biológica alemana del Doctor Cañón gana adeptos por millares. Quisiera poder hacer una exposición al respecto, de una experiencia de 20 años revisando temitas como estos | | | |
| 6 | Michel Beltrán | Clínica Michel Beltrán Ltda. | Mail: clinicamichelbeltran@hotmail.com Teléfono: 315 327 3156 | Me parece muy interesante mantener las actualizaciones académicas por la web, es económico, masivo, eficiente y con cobertura territorial, y se pueden demarcar los estándares de calidad para el éxito en la salud de la población colombiana. Los felicito. | 4 | Recomendaciones. | 1. Incluida |
| 7 | Maribel Castellanos Ruiz | U. Sabana | Mail: maribel.danna@hotmail.com | Buenos días... creo que en las guías se debe incluir la educación y enseñanza a pacientes y familiares. Fomentar promoción y prevención en el manejo de esta. Poco o nada se trata este tema. Debemos tener en cuenta que muchos de nuestros pacientes salen a sus casas para manejo y lastimosamente en la mayoría de casos no conocen su enfermedad y el manejo... Este debe ser un tema obligado en las guías.... Gracias. | 2 y 3 | Guía de práctica clínica en general y Recomendaciones. | 1.Incluida |

| No. | Nombre del actor de SGSS | Institución Que representa | Datos de contacto | Opinión | Categoría o tipo de opinión* | Documento, número de página y capítulo al que pertenece la opinión** | Resultados De evaluación De la opinión *** |
|-----|-------------------------------|----------------------------|--|---|------------------------------|--|--|
| 8 | Doris Marisol Gómez Garzón | SDIS | Mail: ORISANA497@YAHOO.ES | Creo que las guías de prácticas clínicas de diabetes, deben incluir un capítulo referente a los medios que proveen los laboratorios para hacer control cada persona que posee dicho diagnóstico, con reactivos de muy fácil manejo con su respectivo kit para hacer adecuadamente la punción, sin necesidad de desplazarse a ningún laboratorio, porque son recursos confiables para permanecer controlando los niveles sanguíneos de glicemia. | 3 | Guía de práctica clínica en general y Recomendaciones. | 1. Incluida |
| 9 | Carlos Andrés Montaña Cándelo | Médico | Mail: carlosmontaca@gmail.com Teléfono: 311 398 2206 | Favor me gustaría tener la guía completa. Gracias por su atención | 1 | Guía de práctica clínica en general y Recomendaciones. | 1. Incluida |
| 10 | Alberto Roa Quiñones | Ciudadano | Mail: alroqui2@gmail.com | Deseo conocer profundizar sobre este tema y cuáles son los hábitos que se deben tener; y si esta es reversible | 1 | Guía de práctica clínica en general y Recomendaciones. | 1. Incluida |

* Categoría o tipo de opinión

1. Edición (ortografía, redacción)
2. Solicitud de aclaración de términos
3. Aporte
4. Comentarios positivos
5. Comentarios negativos

****Documento, número de página y capítulo al que pertenece la opinión**

- Documentos posibles: definición de alcance y objetivos, preguntas clínicas y desenlaces críticos, recomendaciones, primera versión de la GPC, versión final de la GPC y sus productos: reporte metodológico de una GPC, guía para uso por parte de profesionales de la salud y documento de información para pacientes, familiares o cuidadores.
- Capítulo o paso metodológico al que pertenece la opinión según la presente Guía Metodológica
 1. Anexos
 2. Glosario
 3. Introducción

*****Resultados de la evaluación de la opinión**

1. Incluida
2. No incluida

SECCIÓN 2

1. INTRODUCCIÓN

Este documento contiene las recomendaciones generales para el proceso de implementación de la GPC para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la Diabetes tipo 2 en la población mayor de 18 años (GPC-DM2). Han sido desarrolladas favoreciendo aspectos que contribuyan a la elaboración de los planes de implementación en las Instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS). Sin embargo, cada institución debe adaptarlas de acuerdo con el análisis del contexto local o regional, la carga de la enfermedad, la viabilidad de la puesta en práctica, la factibilidad económica y los recursos disponibles, articulados dentro del Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia (SGSSS).

Tal como lo describe la Guía Metodológica para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (1), una GPC se define como “Un documento informativo que incluye recomendaciones dirigidas a optimizar el cuidado del paciente, con base en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los beneficios y daños de distintas opciones en la atención a la salud”. De esta forma, las GPC brindan ayuda para orientar las decisiones clínicas, pero no pretenden ni pueden reemplazar el juicio clínico, en cada contexto específico y mucho menos llegar a limitar o restringir la práctica clínica.

Una GPC corresponde en sí misma a una tecnología y por lo tanto su implementación debe contemplar el desarrollo de metodologías y técnicas propias de incorporación en un servicio de salud, en una comunidad, o en una organización. A nivel mundial se reconoce que el disponer de un documento de GPC basada en las mejores evidencias disponibles, aun siendo desarrollada por grupos nacionales y aplicables al contexto local, no es suficiente para que se utilice en la práctica clínica. Trasladar el conocimiento teórico expresado en las recomendaciones de las GPC a las decisiones que se toman y a las acciones que se realizan frente a situaciones clínicas definidas generalmente implica procesos conducentes a modificar los comportamientos de los usuarios finales. Las personas responsables de la prestación de los servicios de salud y los pacientes seguirán las recomendaciones contenidas en las GPC si las conocen suficientemente y tienen la habilidad para aplicarlas (2,3).

El proceso general de implementación de las recomendaciones siempre estará influenciado por el contexto. Incluir la totalidad de las condiciones especiales de cada organización o institución fácilmente supera el alcance de este documento. Sin embargo, resumiremos aspectos generales y particulares que puedan servir de base para que los equipos implementadores mejoren la posibilidad de lograr que las recomendaciones incluidas en esta GPC puedan ser utilizadas en la práctica clínica.

2. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS UTILIZADOS REFERENTES A IMPLEMENTACIÓN

Los conceptos referentes a la implementación de GPC frecuentemente se utilizan de forma indiscriminada y en múltiples ocasiones como sinónimos, generando problemas de comunicación y distorsión de los mensajes que pretenden transmitir. La terminología utilizada en este documento se basa en las definiciones más frecuentemente referenciadas en la literatura especializada (4).

- **Difusión:** Se refiere a los procesos de distribución de información que permiten dar a conocer la GPC. Las actividades más frecuentemente utilizadas incluyen la presentación en medios masivos de comunicación, reuniones o eventos a nivel nacional, regional, local o institucional, montaje en portales web, o envío de copias impresas.
- **Diseminación:** Es un proceso más activo. Incluye actividades tendientes a mejorar el conocimiento o las habilidades de los usuarios finales de las GPC, por ejemplo a través de la realización de talleres, la discusión de casos clínicos o el planteamiento de escenarios de simulación.
- **Implementación:** Tiene como finalidad trasladar las recomendaciones teóricas contenidas en las recomendaciones de la GPC al quehacer de la práctica clínica. Implica estrategias de comunicación efectiva conjuntamente con estrategias y actividades tendientes a identificar y superar las barreras del entorno, con el fin de poner en marcha las recomendaciones propuestas.
- **Adopción:** Hace referencia a la decisión y el compromiso institucional para incluir en la práctica clínica las recomendaciones contenidas en las GPC.

3. OBJETIVOS

Las recomendaciones contenidas en este documento tienen por objeto presentar estrategias y actividades globales que permitan:

- Llevar a la práctica las recomendaciones contenidas en la GPC.
- Priorizar las recomendaciones.
- Identificar posibles barreras intrínsecas y extrínsecas.
- Identificar facilitadores y estrategias de solución que permitan implementar las recomendaciones.

- Estimular el uso de un sistema de seguimiento, evaluación y control que permita identificar tendencias y valorar el impacto en salud logrado con la implementación de la GPC.

4. ALCANCE

Las recomendaciones contenidas en esta GPC está dirigida especialmente al personal clínico asistencial que tenga a su cargo la detección temprana, atención integral y seguimiento de la diabetes tipo 2 en el adulto, en los diferentes niveles de atención, al igual que a los pacientes con diabetes tipo 2 o con alteraciones de la glucemia. El personal clínico asistencial incluye los médicos de atención primaria (médicos generales, internistas generales y médicos de familia), los especialistas (endocrinólogos) y en general toda la población médica, que tiene como una de sus responsabilidades el tamizado y manejo inicial, o remisión, del paciente con diabetes tipo 2; personal del área de la salud que trabaja en clínicas de atención primaria de diabetes, así como los que trabajan en programas de educación en diabetes; los especialistas en nutrición y nutrición clínica; el personal de las aseguradoras y prestadores de servicios de salud en sus programas de promoción y prevención, tamizado y control de prevención primaria y secundaria de enfermedades cardio y cerebrovasculares; así como los pacientes con diabetes tipo 2 o con alteraciones de la glucemia.

Al ser una Guía del Ministerio de Salud y Protección Social, las recomendaciones generadas sólo serán aplicables en el contexto nacional.

5. IDENTIFICACIÓN DE BARRERAS Y FACILITADORES

En el contexto de implementación de GPC, se consideran barreras a aquellos factores que pueden impedir, limitar o dificultar que las recomendaciones planteadas puedan llevarse a la práctica y que tanto los profesionales de la salud como los pacientes se adhieran a ellas. Pueden ser intrínsecas, aquellas que hacen referencia a la metodología de elaboración y presentación de la GPC misma, o extrínsecas, aquellas que hacen referencia al contexto en el cual se implementará. De otro lado, se consideran facilitadores a aquellos factores que propician o favorecen los cambios.

Existen diferentes propuestas de clasificación y de marcos teóricos para el estudio de barreras y facilitadores (5,6). De igual forma, los manuales de implementación de GPC a nivel mundial proponen diversas estrategias y actividades para su abordaje (7,8). No obstante, en general podemos asumir

que tanto las barreras como los facilitadores tienen relación con características propias de las guías, con las creencias, actitudes y prácticas de los profesionales de la salud y de los pacientes, o con las circunstancias locales y sectoriales en las cuales se pone en marcha y se mantiene la implementación de las GPC.

La identificación y valoración de barreras y facilitadores permitirá ejecutar un plan local de implementación, que se centre en aquellos factores con mayor probabilidad de éxito, pertinente al contexto, sin que se requiera intervenir todos aquellos factores potenciales o todos aquellos factores encontrados (9).

Las técnicas más frecuentemente utilizadas para identificar barreras y facilitadores incluyen tormenta de ideas (10), técnicas basadas en la metodología Delphi (11,12), grupos nominales (13), encuestas (14), entrevistas (15,16), grupos focales (10,17-19), observaciones directas (20), estudios de casos (21,22) y exploración con informantes claves (19). Frecuentemente se requiere utilizar dos o más de las técnicas señaladas (referencias) para favorecer la fiabilidad, precisión, aceptabilidad y generalización de la información obtenida.

De acuerdo con el grupo Cochrane de efectividad de la práctica y organización del cuidado (EPOC), las intervenciones dirigidas a superar las barreras pueden resumirse en los siguientes aspectos en la tabla 1.

Tabla 1. Resumen de intervenciones dirigidas a superar barreras

| Categoría de la intervención | Tipos de intervención |
|--|---|
| Intervenciones sobre los profesionales | <ul style="list-style-type: none"> - Distribución de materiales educativos - Sesiones formativas - Procesos de consenso local - Visitas de un facilitador - Participación de líderes locales de opinión - Intervenciones mediadas por pacientes - Auditoría y retroalimentación - Uso de recordatorios - Uso de medios de comunicación masivos |
| Intervenciones financieras | <ul style="list-style-type: none"> - Incentivos* profesionales o institucionales - Incentivos* al paciente |
| Intervenciones organizacionales | Pueden incluir cambios en las estructuras físicas de las unidades de atención sanitaria, en los sistemas de registro médico o en la titularidad. |

| Categoría de la intervención | Tipos de intervención |
|-------------------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Orientada hacia los profesionales - Orientada hacia los pacientes - Estructurales |
| Intervenciones regulatorias | <p>Cualquier intervención que tenga como objetivo cambiar la prestación o el costo del servicio de salud mediante una ley o norma.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cambios en las responsabilidades del profesional - Manejo de las quejas de los pacientes - Acreditación |

*Los incentivos pueden ser positivos (como bonificaciones o primas) o negativos (por ejemplo multas).

Fuente: Adaptado de Effective Practice and Organization of Care Group (EPOC) (23).

Estas intervenciones y muchas otras que se les derivan han sido estudiadas. En general, se concluye que algunas estrategias de implementación resultan más efectivas que otras, que ninguna de ellas de forma individual garantiza un proceso de implementación exitoso y que las intervenciones múltiples pueden tener una mayor probabilidad de éxito. En la tabla 2 se presenta un resumen de efectividad de diversas estrategias de implementación.

Tabla 2. Efectividad de algunas estrategias de implementación de una GPC

| Estrategia de Implementación | Efectividad de la Estrategia | | | |
|--|-------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| | Efectividad desconocida | Poco o no efectiva | Efectividad variable | Efectividad demostrada |
| Auditoria y retroalimentación | | | | X |
| Diseminación de materiales educativos | | X | | |
| Disponibilidad on-line del material | X | | | |
| Educación a grupos por medio de conferencias de expertos | | | X | |
| Encuentros educativos didácticos | | X | | |
| Encuentros educativos interactivos | | | | X |
| Incentivos financieros | X | | | |
| Intervenciones administrativas | X | | | |
| Intervenciones mediadas por pacientes | | | X | |
| Intervenciones multiestratégicas | | | | X |
| Intervenciones por medios masivos | | | | X |
| Líderes de opinión local | | | X | |

| Estrategia de Implementación | Efectividad de la Estrategia | | | |
|---|------------------------------|--------------------|----------------------|------------------------|
| | Efectividad desconocida | Poco o no efectiva | Efectividad variable | Efectividad demostrada |
| Materiales escritos en revistas médicas o en publicaciones locales | | | X | |
| Sistema de calidad continuada | X | | | |
| Sistemas de recordación computarizada y otros mecanismos de recordación | | | | X |
| Visitas educacionales individuales | | | | X |

Fuente: Adaptado por el grupo desarrollador de la Guía Metodológica (1) y de Grimshaw et al. (24).

6. PRIORIZACIÓN DE RECOMENDACIONES DE LA GPC PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2 EN LA POBLACIÓN MAYOR DE 18 AÑOS

De acuerdo con los criterios y los pasos propuestos por la guía metodológica (1) se debe realizar un ejercicio de priorización de las recomendaciones. Sin embargo, el grupo desarrollador consideró que, para decidir las preguntas a resolver en esta guía, se llevó a cabo un ejercicio de priorización y por tanto, realizar nuevamente un ejercicio de priorización de las recomendaciones podría limitar, más que favorecer, la utilidad y el impacto de esta guía. Por tanto, se tomó la decisión de no priorizar las recomendaciones y más bien trabajar en pro de implementarlas en su totalidad.

7. IDENTIFICACIÓN DE BARRERAS Y FACILITADORES PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Recomendación 1. Se recomienda el uso del FINDRISC (estableciendo el punto de corte en 12), como método de tamización de DMT2 en adultos en Colombia.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de evidencia moderada

| Barreras | Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES) |
|--|--|
| Desconocimiento del FINDRISC y de la forma de aplicarlo | F: Expectativa de actualización del personal de salud ES: Difusión de las recomendaciones generadas y de la metodología para realizarlas ES: Fortalecer actividades de diseminación del FINDRISC |
| Resistencia al cambio, en los profesionales de la salud que no utilizan cuestionarios para tamización | F: Expectativa de actualización del personal de salud ES: Difusión de las recomendaciones generadas y de la metodología para realizarlas ES: Fortalecer actividades de diseminación del FINDRISC |
| Tiempo limitado de consulta médica en diferentes niveles de atención | ES: Disponer de un tiempo razonable de consulta médica |
| No utilización rutinaria de cuestionarios de tamización en el nivel de baja complejidad | ES: Establecer mecanismos institucionales para favorecer la utilización del FINDRISC ES: Disponer del FINDRISC en materiales impresos, electrónicos o acceso a la web desde el consultorio |
| Habilidades y competencias deficientes de los médicos y del personal de salud del nivel de baja complejidad para valorar e interpretar los resultados del FINDRISC | ES: Fortalecer habilidades en los procesos de diseminación. |

Recomendación 2. Se sugiere utilizar la hemoglobina glicosilada (HbA1c) como estrategia para diagnosticar DMT2 en pacientes con glicemia plasmática en ayunas entre 100 y 125 mg/dl. También se puede utilizar para corroborar el diagnóstico cuando el resultado de la glucemia plasmática en ayunas es equívoco. Un valor $\geq 6,5$ % confirma el diagnóstico.

Recomendación débil a favor de su uso.

Calidad de la evidencia baja.

| Barreras | Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES) |
|---|--|
| Resistencia al cambio, en los profesionales de la salud que utilizan otras estrategias diagnósticas | F: Expectativa de actualización del personal de salud ES: Difusión de las recomendaciones generadas y de la metodología para realizarlas. ES: Fortalecer actividades de diseminación de las recomendaciones |
| Habilidades y competencias deficientes de los médicos del nivel de baja complejidad para valorar e interpretar los resultados de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) | F: Conocimientos básicos de propedéutica ES: Fortalecer habilidades en los procesos de diseminación |
| Disponibilidad de la prueba en el nivel de baja complejidad | ES: Autorizar las solicitudes de la prueba de hemoglobina glicosilada (HbA1c) generadas por médicos en el nivel de baja complejidad |
| Disponibilidad de pruebas estandarizadas para la medición de hemoglobina glicosilada (HbA1c) | ES: Garantizar que los laboratorios que realizan la medición cumplan con las normas internacionales para la medición de hemoglobina glicosilada (HbA1c) ES: Garantizar que los kits utilizados sean certificados por NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program- www.ngsp.org) y que los métodos utilizados correspondan a los recomendados por NGSP |

Recomendación 3. Se sugiere utilizar la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) como estrategia para el diagnóstico de la DMT2 en pacientes con glicemia plasmática en ayunas entre 100 y 125 mg/dL que manifiesten su preferencia por esta estrategia. También se puede utilizar para corroborar el diagnóstico cuando el resultado de la glucemia plasmática en ayunas es equívoco. Un valor ≥ 200 mg/dl a las 2 horas de ingerir una carga de 75 g de glucosa confirma el diagnóstico.

Recomendación débil a favor de su uso.

Calidad de la evidencia alta.

| Barreras | Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES) |
|--|---|
| Resistencia al cambio, en los profesionales de la salud que utilizan otras estrategias diagnósticas | F: Expectativa de actualización del personal de salud ES: Difusión de las recomendaciones generadas y de la metodología para realizarlas. ES: Fortalecer actividades de diseminación de las recomendaciones |
| Habilidades y competencias deficientes de los médicos del nivel de baja complejidad para valorar e interpretar los resultados de la prueba de tolerancia oral a la glucosa | F: Conocimientos básicos de propedéutica ES: Fortalecer habilidades en los procesos de diseminación |
| Disponibilidad de la prueba en el nivel de baja complejidad | ES: Autorizar las solicitudes de la prueba de tolerancia oral a la glucosa generadas por médicos en el nivel de baja complejidad |

Recomendación 4. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada, no se recomienda como tratamiento inicial el manejo únicamente con cambios en el estilo de vida.

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

Calidad de la evidencia moderada.

Recomendación 5. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada, se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico con metformina de forma simultánea con los cambios en el estilo de vida, aunque el valor inicial de hemoglobina glicosilada (HbA1c) esté cercano a la meta.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia moderada.

Recomendación 6. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada, se sugiere que los cambios en el estilo de vida incluyan los componentes de la dieta mediterránea.

Recomendación débil a favor.

Calidad de la evidencia moderada.

Recomendación 7. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada, se sugiere que los cambios en el estilo de vida incluyan ejercicio aeróbico de moderada intensidad.

Recomendación débil a favor.

Calidad de la evidencia baja.

Recomendación 8. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada, se sugiere que los cambios en el estilo de vida incluyan ejercicio de resistencia, en los casos en los que se haga manifiesta esta preferencia.

Recomendación débil a favor.

Calidad de la evidencia muy baja.

Para las recomendaciones 4, 5, 6, 7 y 8 se encontraron barreras, facilitadores y estrategias de solución similares, las cuales se resumen a continuación:

| Barreras | Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES) |
|---|---|
| Resistencia al cambio en médicos que toman diferentes decisiones terapéuticas | F: Expectativa de actualización del personal de salud ES: Difusión de las recomendaciones generadas y de la metodología para realizarlas. ES: Fortalecer actividades de diseminación que favorezcan el proceso de toma de decisiones terapéuticas soportadas en evidencia |
| Desconocimiento o falta de habilidad clínica para prescribir dieta mediterránea, ejercicio aeróbico de moderada intensidad o ejercicio de resistencia | F: Expectativa de actualización del personal de salud ES: Fortalecer actividades de diseminación en los aspectos relacionados con dieta mediterránea, ejercicio aeróbico moderado y ejercicio de resistencia ES: Disponer de materiales impresos o acceso a la web desde el consultorio |
| Tiempo limitado de consulta médica en diferentes niveles de atención | ES: Disponer de un tiempo razonable de consulta médica |

Recomendación 9. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada y niveles de HbA1C > 8%, se recomienda utilizar terapia combinada desde el inicio con metformina y otro antidiabético oral.

Recomendación fuerte a favor.

Calidad de la evidencia moderada.

Recomendación 10. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada en quienes se decida implementar terapia combinada desde el inicio, se recomienda la asociación de metformina a un inhibidor de DPP-4.

Recomendación fuerte a favor.

Calidad de la evidencia moderada.

Recomendación 11. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada en quienes se decida terapia combinada desde el inicio, se sugiere la combinación de metformina con un inhibidor SGLT-2 como una alternativa a la combinación de metformina con inhibidor DPP-4.

Recomendación débil a favor.

Calidad de la evidencia moderada.

Recomendación 12. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada y HbA1c > 9% que no puedan utilizar la combinación de metformina con iDPP4 o iSGLT2, se sugiere la combinación de metformina con una sulfonilurea que tenga bajo riesgo de hipoglicemia (glimepirida o glicazida).

Recomendación débil a favor.

Calidad de la evidencia moderada.

Recomendación 13. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada, se sugiere no usar la combinación de metformina con glibenclamida, por el alto riesgo de hipoglucemia.

Recomendación débil en contra.

Calidad de la evidencia moderada.

Recomendación 14. En los pacientes con DMT2 recién diagnosticada, se sugiere no usar la combinación de metformina con tiazolidinediona por el riesgo aumentado de desarrollar edemas, falla cardíaca o fracturas.

Recomendación fuerte en contra.

Calidad de la evidencia moderada.

Para las recomendaciones 9, 10, 11, 12, 13 y 14 se encontraron barreras, facilitadores y estrategias de solución similares, las cuales se resumen a continuación:

| Barreras | Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES) |
|---|---|
| Resistencia al cambio en médicos que toman decisiones terapéuticas diferentes a las propuestas | F: Expectativa de actualización del personal de salud ES: Difusión de las recomendaciones generadas y de la metodología para realizarlas. ES: Fortalecer actividades de diseminación que favorezcan el proceso de toma de decisiones terapéuticas soportadas en evidencia |
| Desconocimiento o falta de habilidad clínica para prescribir inhibidores de la DPP4 o SGLT2 y para realizar el seguimiento de los pacientes que reciben este tipo de medicamentos | F: Expectativa de actualización del personal de salud ES: Fortalecer actividades de diseminación en los aspectos relacionados con la prescripción de iDPP4 e iSGLT2 y el seguimiento de los pacientes que los reciben ES: Fortalecer actividades de diseminación en aspectos relacionados con efectos secundarios de iDPP4 e iSGLT2 ES: Disponer de acceso a la web desde el consultorio |
| No disponibilidad de glimepirida, glicazina, iDPP4, iSGLT2 o de medicamentos con combinaciones fijas de Metformina y otros antidiabéticos orales dentro del plan obligatorio de salud | F: Actualización del Plan Obligatorio de Salud ES: Adelantar los procesos conducentes a incluir nuevas moléculas y presentaciones de dosis en combinaciones fijas dentro del Plan Obligatorio de Salud |

Recomendación 15. En los pacientes con DMT2 que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina como monoterapia (HbA1C > 7 %) se recomienda adicionar un segundo antidiabético oral.

Recomendación fuerte a favor.

Calidad de la evidencia moderada.

Recomendación 16. En los pacientes con DMT2 que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina como monoterapia (HbA1C > 7 %), se recomienda, como primera opción, adicionar un inhibidor DPP-4.

Recomendación fuerte a favor.

Calidad de la evidencia moderada.

Recomendación 17. En los pacientes con DMT2 que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina como monoterapia (HbA1C > 7%), se sugiere adicionar inhibidor SGLT2 como alternativa al iDPP-4.

Recomendación débil a favor.

Calidad de la evidencia moderada.

Recomendación 18. En los pacientes con DMT2 que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina como monoterapia (HbA1C > 7%), se sugiere agregar una sulfonilureas que tenga bajo riesgo de hipoglucemia (glimepirida, glicazida) cuando no se hallen disponibles o estén contraindicados los iDPP-4 y los iSGLT2.

Recomendación débil a favor.

Calidad de la evidencia moderada.

Recomendación 19. Se sugiere NO adicionar glibenclamida al manejo de los pacientes con DMT2 que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina por el alto riesgo de hipoglucemia.

Recomendación débil en contra.

Calidad de la evidencia moderada.

Recomendación 20. Se sugiere no adicionar tiazolidinedionas al manejo de los pacientes con DMT2 que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina por el mayor riesgo de edema, falla cardiaca y fracturas con esta terapia.

Recomendación débil en contra.

Calidad de la evidencia moderada.

Recomendación 21. Se sugiere la adición de un agonista de GLP-1 al manejo de los pacientes con DMT2 que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina por el potencial beneficio sobre la reducción de peso.

Recomendación fuerte a favor.

Calidad de la evidencia moderada.

Recomendación 22. Se sugiere como tercera medicación antidiabética agregar insulina basal a los pacientes que con la combinación de dos fármacos fallen en alcanzar su meta de HbA1C y no estén obesos (IMC < 30).

Recomendación débil a favor.

Calidad de la evidencia moderada.

Recomendación 23. Se sugiere la adición de agonista de GLP-1 como tercera medicación antidiabética a los pacientes que fallen a la terapia oral combinada y persistan obesos (IMC ≥ 30). En este caso los dos medicamentos orales a utilizar serán metformina e inhibidores SGLT2.

Recomendación débil a favor.

Calidad de la evidencia moderada.

Recomendación 24. Se sugiere considerar la asociación de metformina, inhibidores de SGLT-2 y agonista de GLP-1 únicamente en los pacientes que no han alcanzado la meta terapéutica con metformina con terapia dual y que persistan obesos (IMC ≥ 30).

Recomendación débil a favor.

Consenso de expertos.

Para las recomendaciones 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 y 24 se encontraron barreras, facilitadores y estrategias de solución similares, las cuales se resumen a continuación:

| Barreras | Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES) |
|---|---|
| Resistencia al cambio en médicos que toman decisiones terapéuticas diferentes a las propuestas | F: Expectativa de actualización del personal de salud ES: Difusión de las recomendaciones generadas y de la metodología para realizarlas. ES: Fortalecer actividades de diseminación que favorezcan el proceso de toma de decisiones terapéuticas soportadas en evidencia |
| Desconocimiento o falta de habilidad clínica para prescribir inhibidores de la DPP4 o SGLT2, insulinas o agonistas del receptor GLP-1 y para realizar el seguimiento de los pacientes que reciben este tipo de medicamentos | F: Expectativa de actualización del personal de salud ES: Fortalecer actividades de diseminación en los aspectos relacionados con la prescripción de iDPP4, iSGLT2, insulinas y agonistas del |

| Barreras | Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES) |
|---|---|
| | receptor GLP-1 y el seguimiento de los pacientes que los reciben ES: Fortalecer actividades de diseminación en aspectos relacionados con efectos secundarios de iDPP4, iSGLT2, insulinas y agonistas del receptor GLP-1 ES: Disponer de acceso a la web desde el consultorio |
| No disponibilidad de glimepirida, glicazina, iDPP4, iSGLT2, medicamentos con combinaciones fijas de Metformina y otros antidiabéticos orales, agonistas del receptor GLP-1 dentro del plan obligatorio de salud | F: Actualización del Plan Obligatorio de Salud ES: Adelantar los procesos conducentes a incluir nuevas moléculas y presentaciones de dosis en combinaciones fijas dentro del Plan Obligatorio de Salud |
| Temor y resistencia al cambio por parte del paciente a utilizar insulina | F: Expectativa de los pacientes por mantener o mejorar su estado de salud F: Expectativa de atención con calidad dentro del SGSSS por parte de los pacientes ES: Difusión de las recomendaciones generadas y de la metodología para realizarlas. ES: Fortalecer actividades de difusión y diseminación que favorezcan el proceso de toma de decisiones, soportadas en evidencia, por parte de los pacientes. |
| Temor y resistencia al cambio por parte del paciente a utilizar agonistas del receptor GLP-1 | F: Expectativa de los pacientes por mantener o mejorar su estado de salud F: Expectativa de atención con calidad dentro del SGSSS por parte de los pacientes ES: Difusión de las recomendaciones generadas y de la metodología para realizarlas. ES: Fortalecer actividades de difusión y diseminación que favorezcan el proceso de toma de decisiones, soportadas en evidencia, por parte de los pacientes. |

Recomendación 25. En los pacientes con DMT2 mayores de 65 años, se recomienda no intensificar manejo para alcanzar valores de HbA1c cercanos a lo normal (< 6,5 % HbA1c).

Recomendación fuerte en contra.

Calidad de la evidencia alta.

Recomendación 26. En los pacientes con DMT2 mayores de 65 años funcionalmente independientes y libres de otras comorbilidades mayores, se recomienda dar manejo dirigido a alcanzar los mismos niveles de HbA1c recomendados para la población menor de 65 años ($\leq 7\%$).

Recomendación fuerte a favor.

Calidad de la evidencia alta.

Recomendación 27. En los pacientes con DMT2 mayores de 65 años que presenten fragilidad o demencia, o en quienes se anticipe riesgo aumentado de hipoglucemia, se sugiere un manejo menos intensivo con valores de HbA1c entre el 7% y el 8%.

Recomendación débil a favor.

Consenso de expertos.

Recomendación 28. En los pacientes con DMT2 que se encuentren en cuidados de fin de vida, se sugiere limitar el objetivo del tratamiento a evitar la hiperglucemia sintomática.

Recomendación débil a favor.

Consenso de expertos.

Recomendación 29. En los pacientes con DMT2 y antecedente de enfermedad cardiovascular, no se recomienda la intensificación del tratamiento para alcanzar un valor de HbA1c cercano al normal (HbA1c $< 6,5\%$).

Recomendación fuerte en contra.

Calidad de la evidencia moderada.

Recomendación 30. En los pacientes con DMT2 sin síntomas de insuficiencia coronaria, se sugiere no hacer tamización para enfermedad arterial coronaria.

Recomendación débil en contra.

Calidad de la evidencia baja.

Recomendación 31. En los pacientes con DMT2, se sugiere iniciar tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista del receptor de angiotensina 2 (ARA2) cuando se detecte microalbuminuria persistente, aunque todavía no tengan hipertensión arterial.

Recomendación débil a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia moderada.

Recomendación 32. Se sugiere no dar tratamiento con IECA o ARA2 a los pacientes con DMT2 que no presenten hipertensión arterial ni microalbuminuria.

Recomendación débil en contra de la intervención.

Calidad de la evidencia moderada.

Para las recomendaciones 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 y 32 se encontraron barreras, facilitadores y estrategias de solución similares, las cuales se resumen a continuación:

| Barreras | Facilitadores (F) y estrategias de solución (ES) |
|---|---|
| Resistencia al cambio por parte de médicos que toman decisiones diferentes a las propuestas | F: Expectativa de actualización del personal de salud ES: Difusión de las recomendaciones generadas y de la metodología para realizarlas. ES: Fortalecer actividades de diseminación que favorezcan el proceso de toma de decisiones terapéuticas soportadas en evidencia |

8. INDICADORES DE SEGUIMIENTO DE LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GPC

Los indicadores propuestos a continuación pretenden apoyar el proceso de implementación, evaluar la adherencia a las recomendaciones y valorar el impacto de la GPC. En la medida que la información obtenida sea oportuna, confiable y precisa, estos podrán utilizarse como insumo para retroalimentar el proceso de implementación y favorecer el desarrollo de las GPC. Para racionalizar esfuerzos e inversión de recursos, es necesario que estos indicadores se articulen con el Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad (SOGC), específicamente en el componente de Sistema de Información para la Calidad (SIC).

El tablero de indicadores se estructuró de acuerdo con la guía metodológica (1) agrupándolos en las siguientes categorías:

1. De estructura: Se refiere a las características del sistema de salud que afecta la capacidad del mismo para cumplir con las necesidades de atención en salud de los pacientes y las comunidades.
2. De proceso: Describen el proceso de implementación de las recomendaciones de las GPC, miden la adherencia a procesos o recomendaciones dadas por una GPC y que están asociados a resultados en salud.
3. De resultado: Describen las consecuencias o desenlaces en salud de la implementación de las recomendaciones de la GPC. Estos indicadores reflejan el efecto del proceso de atención en la salud y bienestar de los pacientes (4). Los indicadores de desenlace pueden ser intermedios cuando reflejan cambios en variables biológicas que están asociadas con desenlaces finales en salud. En general se prefieren estos últimos pero los indicadores intermedios se presentan usualmente en forma más temprana por esto también son relevantes.

| Tipo de Indicador | Nombre del indicador | Operacionalización | Periodicidad | Fuente primaria | Meta |
|-------------------|---|---|--------------|-----------------|---------------------------------------|
| Estructura | 1. Porcentaje de laboratorios que realizan la medición de hemoglobina glicosilada (HbA1c) de acuerdo con los métodos recomendados por NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program – www.ngsp.org) | Número de laboratorios que realizan la medición de hemoglobina glicosilada (HbA1c) de acuerdo con los métodos recomendados por NGSP / Número de laboratorios que realizan la medición de hemoglobina glicosilada (HbA1c) | Anual | EPS | Primer año: 50 % Tercer año: 100 % |
| Proceso | 2. Porcentaje de pacientes con Diabetes tipo 2 (Código CIE-10: E11) en quienes se realizan al menos dos mediciones de hemoglobina glicosilada (HbA1c) al año | (Número de pacientes con diagnóstico clínico de Diabetes tipo 2 [Código CIE-10: E11] en quienes se realizan dos o más mediciones de hemoglobina glicosilada [HbA1C] durante el año / Número total de pacientes con diagnóstico clínico de Diabetes tipo 2 [Códigos CIE-10 E11])*100 | Anual | IPS | Primer año: 60 % Tercer año: 90 % |
| | 3. Porcentaje de pacientes con Diabetes tipo 2 (Código CIE-10: E11) en quienes se realiza una medición anual de microalbuminuria | (Número de pacientes con diagnóstico clínico de Diabetes tipo 2 [Código CIE-10: E11] en quienes se realiza una medición de microalbuminuria durante el año / Número total de pacientes con diagnóstico | Anual | IPS | Primer año: 50% Tercer año: 90% |

| Tipo de Indicador | Nombre del indicador | Operacionalización | Periodicidad | Fuente primaria | Meta |
|-------------------|--|---|--------------|-----------------|------------------------------------|
| | | clínico de Diabetes tipo 2 [Códigos CIE-10 E11])*100 | | | |
| Resultado | 4. Porcentaje de pacientes con Diabetes tipo 2 (Código CIE-10: E11) con niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1C) iguales o menores al 7% | (Número de pacientes con diagnóstico clínico de Diabetes tipo 2 [Código CIE-10: E11] con valores de hemoglobina glicosilada [HbA1C] iguales o menores al 7 % / Número total de pacientes con diagnóstico clínico de Diabetes tipo 2 [Códigos CIE-10 E11])*100 | Semestral | IPS | Primer año: 40% Tercer año: 60% |

Los formatos descriptivos de la anatomía de estos indicadores y los criterios de calidad se encuentran en el Anexo 1 de esta sección.

Referencias

1. República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Versión completa final. 2013.
2. Grimshaw J, Rusell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet* 1993;1342 (8883):317-22
3. Committee to Advise the Public Health service on Clinical Practice Guidelines. Institute of Medicine. Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington DC. National Academy Press, 1990.
4. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice: a systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *CMAJ*. 1997;157:408-416
5. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA*. 1999;282(15):1458-65
6. Grupo de trabajo sobre implementación de GPC. Implementación de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Plan de Calidad para el sistema

- Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS.; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2007/02-02
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50, A guideline developer's handbook. Edinburgh, 2011
 8. New Zealand Guidelines Group. Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines. 2001
 9. vanBokhoven MA, Kok G, van der WT. Designing a quality improvement intervention: a systematic approach. *QualSaf Health Care* 2003; 12(3):215-220
 10. Flottorp S, Oxman AD. Identifying barriers and tailoring interventions to improve the management of urinary tract infections and sore throat: a pragmatic study using qualitative methods. *BMC Health Serv res*, 2003;3(1):3
 11. Anselm AH, Palda V, Guest CB, McLean RF, VAchon MLS, Kelner M, et al. Barriers to communication regarding end-of-life care.: perspectives of care providers. *J CritCare*. 2005;20(3):214-23
 12. Ortiz M del R, Álvarez-Dardet C, Ruiz MT, Gascón E. Identificación de barreras a las políticas de nutrición y alimentación en Colombia: estudio por el método Delfos. *Rev PanamSaludPública*. 2003;14(3):186-92
 13. Davis R, Turner E, Hicks D, Tipson M. Developing an integrated career and complementency framework for diabetes nursing. *J ClinNurs*. 2008;17(2):168-74
 14. Newton PJ, Halcomb EJ, Davidson PM, Dennis AR. Barriers and facilitators to the implementation of the collaborative method: reflections for a single site. *QualSaf Health Care*. 2007;16(6):409-14
 15. Kedward J, Dakin L. A qualitative study of barriers to the use of statins and implementation of coronary hearth disease prevention in primary care. *Br J Gen Pract*. 2003;53(494):684-9
 16. Hobbs FD, Erhard L. Acceptance of guideline recommendations and perceived implementation of coronary hearth disease prevention among primary care physician in five European countries: the reassessing European attitudes about cardiovascular treatment (REACT) survey. *FamPrac*. 2002;19(6):596-604
 17. Robertson N, Baker R, Hearnshaw H. Changing the clinical behavior of doctors: a psychological framework. *Qual Health Care*. 1996;5(1):51-4
 18. Flores G, Lee M, Bauchner H, KASTner B. Pediatricians' attitudes, beliefs, and practices regarding clinical practice guidelines: a national survey. *Pediatrics* 2000;105(3 Pt 1):496-501
 19. Wan Q, Harris MF, Zwar N, Vagholkar S. Sharing risk management: an implementation model for cardiovascular absolute risk assessment and management in Australia general practice. *Int J ClinPract*. 2008;62(6):905-11

20. Freeman J, Loewe R. Barriers to communication about diabetes mellitus. Patients' and physicians' different view of the disease. *J FamPract.* 2004;49(6):507-12
21. Wiene-Ogilvie S, Huby G, Pinnock H, Guillies J, Sheikh A. Practice organizational characteristics can impact on compliance with the BTS/SIGN asthma guideline: qualitative comparative case study in primary care. *BMC FamPract.* 2008;9:32
22. DeGross A, Boehm J, Goode Green S, Holden D, Seeff LC. Facilitators and challengers to start-up of the colorectal cancer screening demonstration program. *PrevChronic Dis.* 2008;5(2):A39
23. Effective Practice and Organization of Care Group (EPOC). www.epoc.cochrane.org
24. Grimshaw J, Eccles M, Thomas R, MacLennan G, Ramsay C, Fraser C, et al. Toward evidence-based quality improvement. Evidence (and its limitations) of the effectiveness of guideline dissemination and implementation strategies 1966-1998. *Journal of general internal medicine* [Internet]. 2006 Feb [cited 2012 Nov 1];21 Suppl 2:S14-20. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2557130&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Anexo 1. Anatomía y criterios de calidad de los indicadores de la GPC para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la DMT2 en la población mayor de 18 años

Anatomía del Indicador “1. Porcentaje de laboratorios que realizan la medición de hemoglobina glicosilada (HbA1c) de acuerdo con los métodos recomendados por NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program-www.ngsp.org)”

| Características de la estructura | Respuestas y ejemplos |
|--|---|
| 1. Nombre del indicador | Porcentaje de laboratorios que realizan la medición de hemoglobina glicosilada (HbA1c) de acuerdo con los métodos recomendados por NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program- www.ngsp.org) |
| 2. Definición del indicador | Proporción, expresada como el porcentaje de los laboratorios clínicos que cumplen con los métodos de medición de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) recomendados por NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) |
| 3. ¿Qué se mide? | El número de laboratorios que procesen muestras para medir hemoglobina glicosilada (HbA1c) y el número de laboratorios que cumplen con los métodos recomendados por NGSP |
| 4. ¿Por qué se mide? (Relevancia) | La estandarización de la técnica de medición de HbA1c y el cumplimiento de los métodos de medición recomendados por NGSP, brinda validez a la rotulación y el seguimiento del paciente |
| 5. ¿Cómo se define el indicador? | Del cumplimiento de estándares dentro del sistema de garantía de calidad |
| 6. ¿A quién se le mide? | A todos los laboratorios que procesen muestras de HbA1c |
| 7. ¿Cuándo se mide? | Anualmente |
| 8. ¿Se mide en números absolutos o proporciones? | Se realizan los recuentos de laboratorios que procesen muestras de HbA1c y de ellos se determina el número de aquellos que cumplen con los métodos recomendados por NGSP, para finalmente calcular la proporción |
| 9. ¿De dónde proviene la información? | De los certificados disponibles en los laboratorios clínicos |

| | |
|--|--|
| 10. ¿Qué tan completos y confiables son los datos? | Información de acuerdo con los componentes de Habilitación, Auditoria, Acreditación y el Sistema para la Calidad en Salud del SOGC |
| 11. ¿Existen alertas/ problemas/ limitaciones? | Se anticipan problemas en la recolección, integración e interpretación de la información |
| 12. ¿Se anticipa el uso de pruebas especiales como estandarización, pruebas de significancia, procesos estadísticos para el significado de los resultados y la variabilidad? | Comparar laboratorios, evaluar fuentes de variabilidad |
| Otras consideraciones | |
| 13. ¿Otras razones para incluir este indicador? | Control de calidad de la determinación de los niveles de HbA1c |
| 14. ¿Relevancia en políticas de atención? | Ministerio de la Protección Social, EPS |
| 15. ¿Significado de un valor alto bajo del indicador? | Validez en la rotulación de los pacientes e impacto sobre los desenlaces relacionados con el manejo de la diabetes tipo 2 |

Criterios de Calidad del indicador “1. Porcentaje de laboratorios que realizan la medición de hemoglobina glicosilada (HbA1c) de acuerdo con los métodos recomendados por NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program-www.ngsp.org)”

| Sección | Preguntas | Cumple |
|---|---|---------------|
| A. Importancia y relevancia | A1. ¿El indicador mide los desenlaces relevantes? | No aplica |
| | A2. ¿Si se ha diseñado un set de indicadores, están estos balanceados y reflejan el espectro de desenlaces? | SI |
| | A3. ¿Podría el set de indicadores elegido ayudar a producir consenso alrededor de los procesos de atención? | SI |
| B. Validez ¿Mide el indicador realmente lo que dice medir? Podría requerir procesos de validación | B1. ¿Mide el indicador realmente el hecho? | SI |
| Debe cumplir con A y B para poder continuar. | | |
| | C1. ¿Existe información válida, accesible y con comparadores adecuados? | NO |

| | | |
|--|--|----|
| C. Viabilidad ¿Es posible acceder a los datos para calcular el indicador? | C2. ¿Si no existe información, se justifica el costo y esfuerzo adicional para conseguirla? | SI |
| D. Significado ¿Qué información refleja el indicador y cuál es su precisión? | D1. ¿Tiene la sensibilidad suficiente para detectar la variación suficiente que requiera mayor investigación? | SI |
| | D2. ¿Es fácil de interpretar cuando hay valores altos o bajos? ¿Esta información soporta investigación adicional o una conducta? | SI |
| | D3. ¿Se puede entender el origen de sus resultados? | SI |
| | D4. ¿Los resultados del indicador pueden ser entendidos y utilizados por la audiencia específica que se desea? | SI |
| E. Implicaciones ¿Cuál es la acción ante el resultado? | E1. ¿Hay conocimiento suficiente del proceso que soporte cómo actuar ante los resultados del indicador? | SI |
| | E2. ¿El resultado del indicador induce incentivos perversos y consecuencias no intencionales? | NO |
| | E3. ¿La frecuencia de medición del indicador asegura que se actúe en forma oportuna? | SI |

Fuente: Traducido de NHS Institute for Innovation and Improvement, 2008 (3).

Anatomía del Indicador “2. Porcentaje de pacientes con Diabetes tipo 2 (Código CIE-10: E11) en quienes se realizan al menos dos mediciones de hemoglobina glicosilada (HbA1c) al año”

| Características de la estructura | Respuestas y ejemplos |
|----------------------------------|--|
| 1. Nombre del indicador | Porcentaje de pacientes con Diabetes tipo 2 (Código CIE-10: E11) en quienes se realizan al menos dos mediciones de hemoglobina glicosilada (HbA1c) al año |
| 2. Definición del indicador | Proporción, expresada como el porcentaje de los pacientes con Diabetes tipo 2 (Código CIE 10, E11) en quienes se realizan dos o más mediciones de HbA1c durante el año |
| 3. ¿Qué se mide? | El número de pacientes Diabéticos tipo 2 que han tenido dos o más mediciones de HbA1c durante un año |

| | |
|--|--|
| 4. ¿Por qué se mide? (Relevancia) | Por ser la prueba con mejor desempeño para valorar el control glucémico y a la vez ser predictor de desenlaces negativos en los pacientes diabético |
| 5. ¿Cómo se define el indicador? | De los registros en la historia clínica |
| 6. ¿A quién se le mide? | A todo paciente diabético tipo 2 |
| 7. ¿Cuándo se mide? | Anualmente |
| 8. ¿Se mide en números absolutos o proporciones? | Se realizan los recuentos de pacientes con diabetes tipo 2 y cuántos de ellos tuvieron medición de HbA1c al menos dos veces durante el año, para finalmente calcular la proporción |
| 9. ¿De dónde proviene la información? | De las historias clínicas |
| 10. ¿Qué tan completos y confiables son los datos? | La calidad de los datos depende la calidad de los registros de historia clínica |
| 11. ¿Existen alertas/ problemas/ limitaciones? | Se anticipan problemas en el registro, la recolección, e integración de la información. |
| 12. ¿Se anticipa el uso de pruebas especiales como estandarización, pruebas de significancia, procesos estadísticos para el significado de los resultados y la variabilidad? | Comparar IPS y evaluar fuentes de variabilidad |
| Otras consideraciones | Es conveniente establecer un sistema específico de registro en las historias clínicas |
| 13. ¿Otras razones para incluir este indicador? | Control de calidad del manejo de pacientes diabéticos tipo 2 |
| 14. ¿Relevancia en políticas de atención? | SI. Instituciones prestadoras de servicios de salud, aseguradoras y Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) |
| 15. ¿Significado de un valor alto bajo del indicador? | Calidad en la atención de los pacientes diabéticos tipo 2 |

Criterios de Calidad del indicador “2. Porcentaje de pacientes con Diabetes tipo 2 (Código CIE-10: E11) en quienes se realizan al menos dos mediciones de hemoglobina glicosilada (HbA1c) al año”

| Sección | Preguntas | Cumple |
|---|--|---------------|
| A. Importancia y relevancia | A1. ¿El indicador mide los desenlaces relevantes? | No aplica |
| | A2. ¿Si se ha diseñado un set de indicadores, están estos balanceados y reflejan el espectro de desenlaces? | SI |
| | A3. ¿Podría el set de indicadores elegido ayudar a producir consenso alrededor de los procesos de atención? | SI |
| B. Validez ¿Mide el indicador realmente lo que dice medir? Podría requerir procesos de validación | B1. ¿Mide el indicador realmente el hecho? | SI |
| Debe cumplir con A y B para poder continuar. | | |
| C. Viabilidad ¿Es posible acceder a los datos para calcular el indicador? | C1. ¿Existe información válida, accesible y con comparadores adecuados? | NO |
| | C2. ¿Si no existe información, se justifica el costo y esfuerzo adicional para conseguirla? | SI |
| D. Significado ¿Qué información refleja el indicador y cuál es su precisión? | D1. ¿Tiene la sensibilidad suficiente para detectar la variación suficiente que requiera mayor investigación? | SI |
| | D2. ¿Es fácil de interpretar cuando hay valores altos o bajos? ¿Esta información soporta investigación adicional o una conducta? | SI |
| | D3. ¿Se puede entender el origen de sus resultados? | SI |
| | D4. ¿Los resultados del indicador pueden ser entendidos y utilizados por la audiencia específica que se desea? | SI |
| E. Implicaciones ¿Cuál es la acción ante el resultado? | E1. ¿Hay conocimiento suficiente del proceso que soporte cómo actuar ante los resultados del indicador? | SI |
| | E2. ¿El resultado del indicador induce incentivos perversos y consecuencias no intencionales? | NO |
| | E3. ¿La frecuencia de medición del indicador asegura que se actúe en forma oportuna? | SI |

Fuente: Traducido de NHS Institute for Innovation and Improvement, 2008 (3).

Anatomía del Indicador “3. Porcentaje de pacientes con Diabetes tipo 2 (Código CIE-10: E11) en quienes se realiza una medición anual de microalbuminuria”

| Características de la estructura | Respuestas y ejemplos |
|--|---|
| 1. Nombre del indicador | Porcentaje de pacientes con Diabetes tipo 2 (Código CIE-10: E11) en quienes se realiza una medición anual de microalbuminuria |
| 2. Definición del indicador | Proporción, expresada como el porcentaje de los pacientes con Diabetes tipo 2 (Código CIE 10, E11) en quienes se realizan una medición de microalbuminuria durante el año |
| 3. ¿Qué se mide? | El número de pacientes Diabéticos tipo 2 que han tenido una o más mediciones de microalbuminuria durante un año |
| 4. ¿Por qué se mide? (Relevancia) | Por ser una prueba con buen desempeño para valorar la presencia de una complicación relevante (nefropatía) en los pacientes diabético |
| 5. ¿Cómo se define el indicador? | De los registros en la historia clínica |
| 6. ¿A quién se le mide? | A todo paciente diabético tipo 2 |
| 7. ¿Cuándo se mide? | Anualmente |
| 8. ¿Se mide en números absolutos o proporciones? | Se realizan los recuentos de pacientes con diabetes tipo 2 y cuántos de ellos tuvieron medición de microalbuminuria al menos una vez durante el año, para finalmente calcular la proporción |
| 9. ¿De dónde proviene la información? | De las historias clínicas |
| 10. ¿Qué tan completos y confiables son los datos? | La calidad de los datos depende la calidad de los registros de historia clínica |
| 11. ¿Existen alertas/ problemas/ limitaciones? | Se anticipan problemas en el registro, la recolección, e integración de la información. |
| 12. ¿Se anticipa el uso de pruebas especiales como estandarización, pruebas de significancia, procesos estadísticos para el significado de los resultados y la variabilidad? | Comparar IPS y evaluar fuentes de variabilidad |
| Otras consideraciones | Es conveniente establecer un sistema específico de registro en las historias clínicas |
| 13. ¿Otras razones para incluir este indicador? | Control de calidad del manejo de pacientes diabéticos tipo 2 |
| 14. ¿Relevancia en políticas de atención? | SI. Instituciones prestadoras de servicios de salud, aseguradoras y Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) |

| | |
|---|---|
| 15. ¿Significado de un valor alto bajo del indicador? | Calidad en la atención de los pacientes diabéticos tipo 2 |
|---|---|

Criterios de Calidad del indicador “3. Porcentaje de pacientes con Diabetes tipo 2 (Código CIE-10: E11) en quienes se realiza una medición anual de microalbuminuria”

| Sección | Preguntas | Cumple |
|---|--|---------------|
| A. Importancia y relevancia | A1. ¿El indicador mide los desenlaces relevantes? | No aplica |
| | A2. ¿Si se ha diseñado un set de indicadores, están estos balanceados y reflejan el espectro de desenlaces? | SI |
| | A3. ¿Podría el set de indicadores elegido ayudar a producir consenso alrededor de los procesos de atención? | SI |
| B. Validez ¿Mide el indicador realmente lo que dice medir? Podría requerir procesos de validación | B1. ¿Mide el indicador realmente el hecho? | SI |
| Debe cumplir con A y B para poder continuar. | | |
| C. Viabilidad ¿Es posible acceder a los datos para calcular el indicador? | C1. ¿Existe información válida, accesible y con comparadores adecuados? | NO |
| | C2. ¿Si no existe información, se justifica el costo y esfuerzo adicional para conseguirla? | SI |
| D. Significado ¿Qué información refleja el indicador y cuál es su precisión? | D1. ¿Tiene la sensibilidad suficiente para detectar la variación suficiente que requiera mayor investigación? | SI |
| | D2. ¿Es fácil de interpretar cuando hay valores altos o bajos? ¿Esta información soporta investigación adicional o una conducta? | SI |
| | D3. ¿Se puede entender el origen de sus resultados? | SI |
| | D4. ¿Los resultados del indicador pueden ser entendidos y utilizados por la audiencia específica que se desea? | SI |
| E. Implicaciones ¿Cuál es la acción ante el resultado? | E1. ¿Hay conocimiento suficiente del proceso que soporte cómo actuar ante los resultados del indicador? | SI |
| | E2. ¿El resultado del indicador induce incentivos perversos y consecuencias no intencionales? | NO |

| | | |
|--|--|----|
| | E3. ¿La frecuencia de medición del indicador asegura que se actúe en forma oportuna? | SI |
|--|--|----|

Fuente: Traducido de NHS Institute for Innovation and Improvement, 2008 (3).

Anatomía del Indicador “4. Porcentaje de pacientes con Diabetes tipo 2 (Código CIE-10: E11) con niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) iguales o menores al 7 %”

| Características de la estructura | Respuestas y ejemplos |
|--|--|
| 1. Nombre del indicador | Porcentaje de pacientes con Diabetes tipo 2 (Código CIE-10: E11) con niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) iguales o menores al 7% |
| 2. Definición del indicador | Proporción, expresada como porcentaje, de los pacientes diabéticos tipo 2 que logran la meta poblacional de HbA1c |
| 3. ¿Qué se mide? | El número de pacientes diabéticos y cuántos de ellos tienen cifras de HbA1c iguales o inferiores al 7% |
| 4. ¿Por qué se mide? (Relevancia) | Es la medida del mejor desenlace intermedio logrado con el manejo del paciente diabético tipo 2 |
| 5. ¿Cómo se define el indicador? | De los registros en la historia clínica |
| 6. ¿A quién se le mide? | A todo paciente diabético tipo 2 |
| 7. ¿Cuándo se mide? | Semestralmente |
| 8. ¿Se mide en números absolutos o proporciones? | Se realizan los recuentos de pacientes diabéticos y cuántos de ellos presentan cifras de HbA1c iguales o inferiores al 7 %, para finalmente calcular la proporción |
| 9. ¿De dónde proviene la información? | De los registros de historia clínica |
| 10. ¿Qué tan completos y confiables son los datos? | La calidad de los datos depende la calidad de los registros de historia clínica |
| 11. ¿Existen alertas/ problemas/ limitaciones? | Se anticipan problemas en el registro, la recolección, e integración de la información. |
| 12. ¿Se anticipa el uso de pruebas especiales como estandarización, pruebas de significancia, procesos estadísticos para el significado de los resultados y la variabilidad? | Comparar IPS y evaluar fuentes de variabilidad |
| Otras consideraciones | |
| 13. ¿Otras razones para incluir este indicador? | Impacto global sobre el control glucémico del manejo de los diabéticos tipo 2 |

| | |
|---|--|
| 14. ¿Relevancia en políticas de atención? | Ministerio de Salud y Protección Social, EPS e IPS |
| 15. ¿Significado de un valor alto bajo del indicador? | Medición de impacto |

Crterios de Calidad del indicador “4. Porcentaje de pacientes con Diabetes tipo 2 (Código CIE-10: E11) con niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) iguales o menores al 7 %”

| Sección | Preguntas | Cumple |
|---|--|---------------|
| A. Importancia y relevancia | A1. ¿El indicador mide los desenlaces relevantes? | SI |
| | A2. ¿Si se ha diseñado un set de indicadores, están estos balanceados y reflejan el espectro de desenlaces? | SI |
| | A3. ¿Podría el set de indicadores elegido ayudar a producir consenso alrededor de los procesos de atención? | SI |
| B. Validez ¿Mide el indicador realmente lo que dice medir? Podría requerir procesos de validación | B1. ¿Mide el indicador realmente el hecho? | SI |
| Debe cumplir con A y B para poder continuar. | | |
| C. Viabilidad ¿Es posible acceder a los datos para calcular el indicador? | C1. ¿Existe información válida, accesible y con comparadores adecuados? | NO |
| | C2. ¿Si no existe información, se justifica el costo y esfuerzo adicional para conseguirla? | SI |
| D. Significado ¿Qué información refleja el indicador y cuál es su precisión? | D1. ¿Tiene la sensibilidad suficiente para detectar la variación suficiente que requiera mayor investigación? | SI |
| | D2. ¿Es fácil de interpretar cuando hay valores altos o bajos? ¿Ésta información soporta investigación adicional o una conducta? | SI |
| | D3. ¿Se puede entender el origen de sus resultados? | SI |
| | D4. ¿Los resultados del indicador pueden ser entendidos y utilizados por la audiencia específica que se desea? | SI |

| | | |
|--|---|----|
| E. Implicaciones ¿Cuál es la acción ante el resultado? | E1. ¿Hay conocimiento suficiente del proceso que soporte cómo actuar ante los resultados del indicador? | SI |
| | E2. ¿El resultado del indicador induce incentivos perversos y consecuencias no intencionales? | NO |
| | E3. ¿La frecuencia de medición del indicador asegura que se actúe en forma oportuna? | SI |

Fuente: Traducido de NHS Institute for Innovation and Improvement, 2008 (3).

SECCIÓN 3

EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LOS ESQUEMAS DE TAMIZACIÓN - DIAGNÓSTICO DE DIABETES TIPO 2 EN MAYORES DE 18 AÑOS

RESUMEN

Objetivo: Estimar la razón de costo-efectividad de los esquemas de tamización y diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 en población colombiana adulta.

Métodos: Se evaluaron los cuatro esquemas posibles, todos ellos con prueba de glucemia en ayunas, empleando o no previamente el FINDRISC; y utilizando el test de tolerancia oral a la glucosa, o la prueba de hemoglobina glicosilada, para la confirmación de diagnóstico. Fue construido un árbol de decisión con casos correctamente identificados como medida de efectividad. Los costos fueron estimados desde la perspectiva del tercero pagador. Todos los valores monetarios fueron expresados en pesos de 2014. No se aplicaron tasas de descuento. Se realizaron análisis de sensibilidad univariados y probabilísticos para verificar si la incertidumbre podría modificar las conclusiones.

Resultados: Los esquemas que emplean la prueba de hemoglobina glicosilada para confirmación resultaron dominados. Para una cohorte de 1.000 personas, la estrategia de 'FINDRISC + Glucosa en ayunas + TTOG' reportó 969 casos correctamente identificados y un costo total de \$19.433.000, mientras que 'Glucosa en ayunas + TTOG' detectó adecuadamente 983 con un costo de \$28.941.000. Comparando estos dos esquemas, la razón de costo efectividad incremental es de \$679.142.

Conclusiones: Se considera al esquema de 'FINDRISC + Glucosa en ayunas + TTOG' la mejor estrategia de tamización y diagnóstico de diabetes tipo 2.

PRIORIZACIÓN DE PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES

En la etapa inicial del desarrollo de las evaluaciones económicas para la presente guía, el Grupo Desarrollador (GDG), según la recomendación de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (GM) (1), realizó el proceso de priorización sobre las preguntas clínicas que ameritarían evaluación económica (Tabla 1) y, en consenso con el grupo gestor, definió la importancia que cada una de ellas podría tener desde el punto de vista económico (tabla 2 y tabla 3). Como resultado de ese proceso se determinaron las evaluaciones económicas a realizar en la guía de práctica clínica (GPC).

Tabla 1. Herramienta 1-E. Matriz para priorización de preguntas para realización de evaluaciones económicas

| Pregunta clínica | Pregunta económica | Calificación | | | Observaciones |
|--|--|--------------|----------|------|---|
| | | Alta | Moderada | Baja | |
| 1. ¿El FINDRISC es una prueba adecuada para tamización de diabetes no diagnosticada, en población colombiana adulta? | No Aplica | | | | Es una pregunta clínica específicamente, no puede ser planteada como una pregunta económica. La preocupación principal hace referencia a lo adecuado que puede ser esta prueba. |
| 2. ¿En personas adultas que resultan con tamización positiva, puede la hemoglobina glicosilada sustituir a la prueba de tolerancia oral a la glucosa, para el diagnóstico de diabetes? | En personas adultas que resultan con tamización positiva, ¿cuál es la razón de costo-efectividad de la hemoglobina glicosilada comparada con la prueba de tolerancia oral a la glucosa para la detección de diabetes <i>mellitus</i> tipo 2? | | X | | Es factible la evaluación económica. Sin embargo, la poca disponibilidad de información podría limitar la calidad de la evaluación. |
| 3. ¿En personas adultas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 recién diagnosticada, se puede iniciar manejo solamente con cambios intensivos de estilo de vida? | No Aplica | | | | Es una pregunta clínica específicamente, no puede ser planteada como una pregunta económica. |
| 4. ¿En personas adultas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 recién diagnosticada, cuándo se debe iniciar un manejo con | No Aplica | | | | Es una pregunta clínica específicamente, no puede ser planteada como una pregunta económica. |

| Pregunta clínica | Pregunta económica | Calificación | | | Observaciones |
|---|--|--------------|----------|------|--|
| | | Alta | Moderada | Baja | |
| más de un medicamento para obtener un control glucémico adecuado? | | | | | |
| 5. ¿En pacientes con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y no han alcanzado metas de control, cuál de los siguientes antidiabéticos se considera indicado como adición al tratamiento (segundo antidiabético), sulfonilureas, inhibidores DPP4, tiazolidinedionas, análogos GPL1, inhibidores SGLT2 o Insulina basal? | ¿En pacientes con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y no han alcanzado metas de control, cuál es la costo-efectividad de los siguientes antidiabéticos (segundo antidiabético) gliptinas o sulfonilureas (glibenclamida, glimepirida o glicazida)? | X | | | Es factible la evaluación económica. Existe variación e incertidumbre sobre la relación de costo-efectividad de las diferentes alternativas clínicas a comparar y podría haber un impacto sobre los costos y el estado de salud. |
| 6. ¿En pacientes con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y un segundo medicamento antidiabético y no han alcanzado metas de control, cuál antidiabético se considera indicado como adición al tratamiento (tercer antidiabético)? | ¿En pacientes con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 que se encuentran en tratamiento farmacológico de segunda línea y no han alcanzado metas de control, cuál es el antidiabético costo efectivo como adición al tratamiento (tercer antidiabético)? | | X | | No se considera de prioridad alta, dado que en primera instancia se debe definir la segunda línea de tratamiento farmacológico. |
| 7. ¿En personas adultas mayores con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 se requiere una individualización de la meta de control glucémico diferente a la meta de hemoglobina glicosilada menor de 7 %? | No Aplica | | | | Es una pregunta clínica específicamente, no puede ser planteada como una pregunta económica. |

| Pregunta clínica | Pregunta económica | Calificación | | | Observaciones |
|---|--|--------------|----------|------|--|
| | | Alta | Moderada | Baja | |
| 8. ¿En personas adultas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 y enfermedad cardiovascular, se requiere una individualización de la meta de control glucémico diferente a la meta de hemoglobina glicosilada menor de 7 %? | No Aplica | | | | Es una pregunta clínica específicamente, no puede ser planteada como una pregunta económica. |
| 9. ¿En personas adultas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 mayores de 40 años se debe hacer tamización de enfermedad cardiovascular? | ¿Cuál es la razón de costo-efectividad de realizar tamización de enfermedad cardiovascular vs. no hacer en personas adultas mayores de 40 años con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 que no presentan síntomas de riesgo cardiovascular? | | X | | Es factible la evaluación económica. Sin embargo, la poca disponibilidad de información sobre este subgrupo (pacientes mayores de 40 años con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 (DM2) sin síntomas de riesgo cardiovascular) podría limitar la calidad de la evaluación. |
| 10. ¿En personas adultas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 cuándo y cómo se debe hacer tamización para nefropatía diabética? | No Aplica | | | | Es una pregunta clínica específicamente, no puede ser planteada como una pregunta económica. |

Tabla 2. Herramienta 2-E: Matriz de consenso para priorización de preguntas para realización de evaluación económica

| Pregunta | Grupo | Calificación | | |
|--|---------------|--------------|----------|------|
| | | Alta | Moderada | Baja |
| ¿En personas adultas que resultan con tamización positiva, puede la hemoglobina glicosilada sustituir a la prueba de tolerancia oral a la glucosa, para el diagnóstico de diabetes? | Grupo Gestor | | X | |
| | GDG | | X | |
| | Consenso | X | | |
| | Observaciones | | | |
| ¿En pacientes con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y no han alcanzado metas de control, cuál de los siguientes antidiabéticos se considera indicado como adición al tratamiento (segundo antidiabético), sulfonilureas, inhibidores DPP4, tiazolidinedionas, análogos GPL1, inhibidores SGLT2 o insulina basal? | Grupo Gestor | | X | |
| | GDG | X | | |
| | Consenso | X | | |
| | Observaciones | | | |
| En pacientes con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y un segundo medicamento antidiabético y no han alcanzado metas de control, cuál antidiabético se considera indicado como adición al tratamiento (tercer antidiabético)? | Grupo Gestor | X | | |
| | GDG | | X | |
| | Consenso | | X | |
| | Observaciones | | | |
| | Grupo Gestor | X | | |

| Pregunta | Grupo | Calificación | | |
|---|---------------|--------------|----------|------|
| | | Alta | Moderada | Baja |
| ¿En personas adultas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 mayores de 40 años, se debe hacer tamización de enfermedad cardiovascular? | GDG | | X | |
| | Consenso | | X | |
| | Observaciones | | | |

Tabla 3. Herramienta 3-E: Matriz de decisión de realización de evaluación económica

| Pregunta clínica | Requiere EE? | Comentarios y explicación |
|--|--------------|--|
| ¿En personas adultas que resultan con tamización positiva, puede la hemoglobina glicosilada sustituir a la prueba de tolerancia oral a la glucosa, para el diagnóstico de diabetes? | 3 | Es factible la evaluación económica. Sin embargo, en la priorización de las preguntas económicas, el equipo clínico la posicionó como una pregunta de prioridad baja. |
| ¿En pacientes con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y no han alcanzado metas de control, cuál de los siguientes antidiabéticos se considera indicado como adición al tratamiento (segundo antidiabético), sulfonilureas, inhibidores DPP4, tiazolidinedionas, análogos GPL1, inhibidores SGLT2 o insulina basal? | 3 | Es factible la evaluación económica. Variación e incertidumbre sobre la relación de costo-efectividad de las diferentes alternativas clínicas a comparar y podría haber un impacto sobre los costos y el estado de salud. |

| Pregunta clínica | Requiere EE? | Comentarios y explicación |
|--|--------------|---|
| ¿En pacientes con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y un segundo medicamento antidiabético y no han alcanzado metas de control, cuál antidiabético se considera indicado como adición al tratamiento (tercer antidiabético)? | 3 | Es factible la evaluación económica. Sin embargo, en la priorización de las preguntas económicas, el equipo clínico la posicionó como una pregunta de prioridad moderada. |
| ¿En personas adultas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 se debe hacer tamización de enfermedad cardiovascular? | 3 | Es factible la evaluación económica. Sin embargo, en la priorización de las preguntas económicas, el equipo clínico la posicionó como una pregunta de prioridad moderada ya que no hay mucha variación en la práctica clínica actual. |

Nota: 1= No, ya existe publicada en la literatura, la opción más efectiva es la menos costosa; 2= No es posible, no hay información o esta es de baja calidad; 3= Sí es posible

Las preguntas para la cuales se llevó a cabo evaluación económica (EE), dada su importancia y la existencia de evidencia suficiente en la literatura científica, fueron:

- ¿Cuál es la razón de costo efectividad de los esquemas de tamización y diagnóstico para DM2 en Colombia?
- En pacientes con DM2 que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y no han alcanzado metas de control ¿cuál es la razón de costo-efectividad de los siguientes antidiabéticos (segundo antidiabético): sulfonilureas, inhibidores DPP4, tiazolidinedionas o análogos GPL1?

EVALUACIÓN ECONÓMICA

ANÁLISIS DE COSTO-EFECTIVIDAD DE ESQUEMAS DE TAMIZACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN COLOMBIA

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* (DM) es una de las enfermedades no contagiosas (ENC) más frecuentes del mundo (2), acorde con la OMS, aproximadamente 347 millones de personas la padecen en todo el mundo (3). Es catalogada como una condición compleja multifactorial ya que se asocia a elementos diversos como la genética, el medio ambiente, la cultura y las condiciones económicas (5,6). Se cree que la conjunción de estos factores ha provocado el aumento de la prevalencia en todos los grupos etarios (7,8) y en especial en la población más pobre (12). Dada su naturaleza puede pasar inadvertida y sin diagnosticar durante años (2), lo cual favorece el desarrollo de otros problemas de salud asociados, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares, deterioro de la función renal, síndrome metabólico y ceguera, entre otras (9). Tales particularidades del desarrollo natural de la enfermedad, sus complicaciones y comorbilidades, han generado un impacto considerable tanto en la carga de enfermedad como en el presupuesto de los sistemas de salud (9), particularmente en América Latina y el Caribe (10), generando un interés en los responsables de la política pública en desarrollar estrategias para su detección temprana.

La diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) se caracteriza por el uso inefectivo que le da el cuerpo a la insulina y compila al 90 % de la población con diabetes en el mundo, cuyas causas principales son el sobrepeso y el sedentarismo (3). Se estima que la prevalencia de esta condición en el mundo pasará de 4,0 %, en 1995, a 5,4 % en 2025 (13) y que en términos absolutos para el 2035 se habrá duplicado el número de personas que la padecen (14).

En Colombia, la prevalencia de la DM2 oscila entre 4,8 % y 5,2 % para el rango de edad de 20 a 79 años. Sin embargo, debido a su carácter multifactorial, la prevalencia para ciertas ciudades o regiones puede ser más alta, llegando incluso a 9,6 %, valor reportado en la ciudad de Bogotá, capital de la nación (11).

En la actualidad se utilizan diferentes esquemas para determinar el riesgo de padecer diabetes y para detectarla. (7,15-17). Usualmente, estas estrategias están divididas en dos etapas: la primera consiste

en la estratificación de riesgo de la población; y la segunda en realizar un test de glucosa (7) más una prueba confirmatoria en los casos en los que el test no es concluyente.

No existe un consenso sobre cuál es el esquema más apropiado y preciso. Adicionalmente, en razón al potencial impacto sobre el presupuesto, que no solo se refiere al costo de la realización de las pruebas sino que incluye los costos evitables de las complicaciones que pueden disminuirse con la detección temprana, se requiere determinar para cada uno de los posibles esquemas el balance entre costos y beneficios dentro del sistema de salud.

La presente evaluación estima la razón de costo-efectividad de los esquemas de tamización — diagnóstico para la DM2 en Colombia—.

1.1. PREGUNTA DE EVALUACIÓN ECONÓMICA

La pregunta económica se definió de la siguiente manera: ¿cuál es la razón de costo-efectividad de los esquemas de tamización y diagnóstico para DM2 desde la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) colombiano? La herramienta 11-E (aAnexo 1) resume la información utilizada para el marco de la EE. La

Tabla 4 muestra la pregunta en el formato PECOT-R.

Tabla 4. Pregunta de evaluación económica en formato PECOT-R

| Participantes | Exposición | Comparación | Desenlace | Tiempo | Recursos |
|--|--|--------------------|------------------------------------|----------------------|---------------------------|
| Adultos mayores de 18 años que residen en Colombia | Esquema 1: FINDRISC + Glucosa en ayunas + TTOG Esquema 2: FINDRISC + Glucosa en ayunas + Hb1Ac Esquema 3: Glucosa en ayunas + TTOG Esquema 4: Glucosa en ayunas + Hb1Ac | Entre esquemas | Casos correctamente diagnosticados | Duración del esquema | Consultas. Procedimientos |

1.2. Objetivo

Establecer la razón de costo-efectividad de los esquemas de tamización y diagnóstico para DM2, bajo la perspectiva del sistema de salud colombiano.

2. METODOLOGÍA

2.1. Tipo de Evaluación Económica

El estudio comparó los beneficios en unidades clínicas naturales (casos correctamente diagnosticados) y los costos de las estrategias de tamización y diagnóstico, por lo tanto correspondió a un análisis de costo-efectividad.

2.2. Población objeto de estudio

La población a evaluar es de adultos mayores de 18 años que residen en Colombia.

2.3. Comparadores

Los esquemas de tamización y diagnóstico evaluados corresponden a todas las combinaciones clínicamente plausibles, conformadas a partir de las pruebas que cuentan con evidencia de efectividad, fueron validados en consenso de expertos con todos los integrantes del grupo desarrollador.

Las siguientes son las pruebas utilizadas para crear los esquemas evaluados:

FINDRISC: es el cuestionario de auto aplicación más utilizado para tener una aproximación al riesgo de padecer diabetes (9), cuenta con validez interna y externa probada en diferentes estudios (14) e incorpora los principales factores de riesgo (edad, índice de masa corporal, medida en cm de circunferencia abdominal, actividad física entendida como por lo menos 30 minutos diarios, consumo de frutas y vegetales, uso de antihipertensivos, historia de medición previa de glucosa elevada e historia de familiar en primer grado con diagnóstico de DM2) (18). El resultado es un número que

máximo puede llegar a 26 y en caso que sea igual o superior a 12 sugiere una alta probabilidad de padecer diabetes, sin embargo se requiere acudir a alguna prueba que confirme el diagnóstico.

Glucosa en ayunas: este examen mide la cantidad de glucosa en una muestra de sangre. Se realiza en ayuno, definido como no consumir calorías por lo menos 8 horas antes de la prueba. Si arroja un valor superior a 200 mg/dl se confirma el diagnóstico. Para valores entre 100 y 126 mg/dl no es posible confirmar o descartar el diagnóstico.

HbA1c (Hemoglobina glicosilada): es utilizada para determinar la evolución del control glucémico de una persona en los últimos tres meses. Actualmente es recomendada como una prueba para el diagnóstico de la diabetes con un umbral mayor o igual de 6,5 % (48 mmol/mol).

TTOG (Test de tolerancia oral a la glucosa): es la técnica diagnóstica que tiene mejor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de diabetes por lo que es considerada el patrón de oro. Consiste en la medición basal de glucosa en ayunas. Posteriormente se administra una carga de glucosa de 75 g y dos horas después se realiza una nueva medición. Si el valor de glucosa plasmática, dos horas después de la carga, es igual o superior a 200 mg/dl, se considera que la persona tiene diabetes (37).

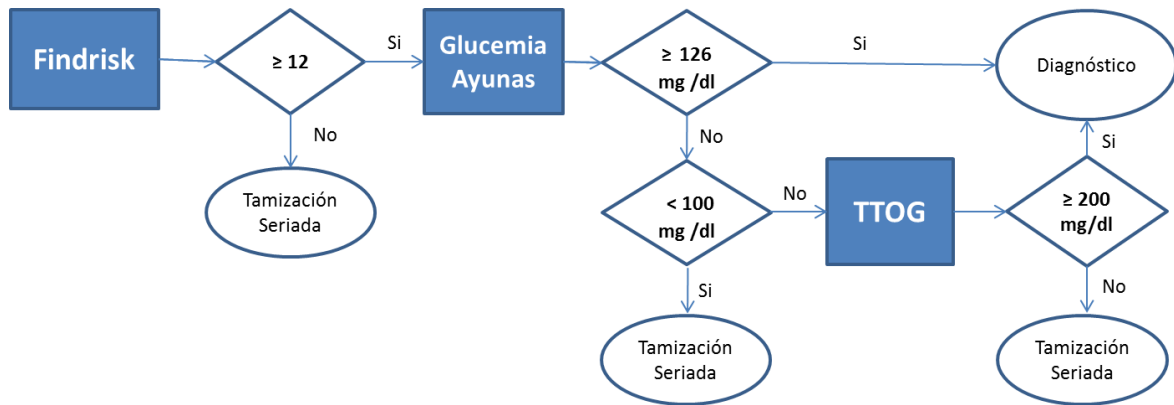
Todos los esquemas incorporan la prueba de glucemia en ayunas y se generan cuatro alternativas plausibles al combinar las posibles opciones para el inicio del esquema y la confirmación del diagnóstico. Con relación al inicio del esquema, es posible realizar la prueba de glucemia a toda la población o utilizar previamente el cuestionario FINDRISC para evitar efectuarla a quienes tienen menor probabilidad de padecer diabetes *mellitus* tipo 2. Frente a la confirmación del diagnóstico, en los casos en los que el resultado no sea concluyente, puede acudirse al TTOG o a HbA1c.

A continuación se detallan los esquemas evaluados:

Esquema 1:

FINDRISC + Glucemia en ayunas + TTOG.

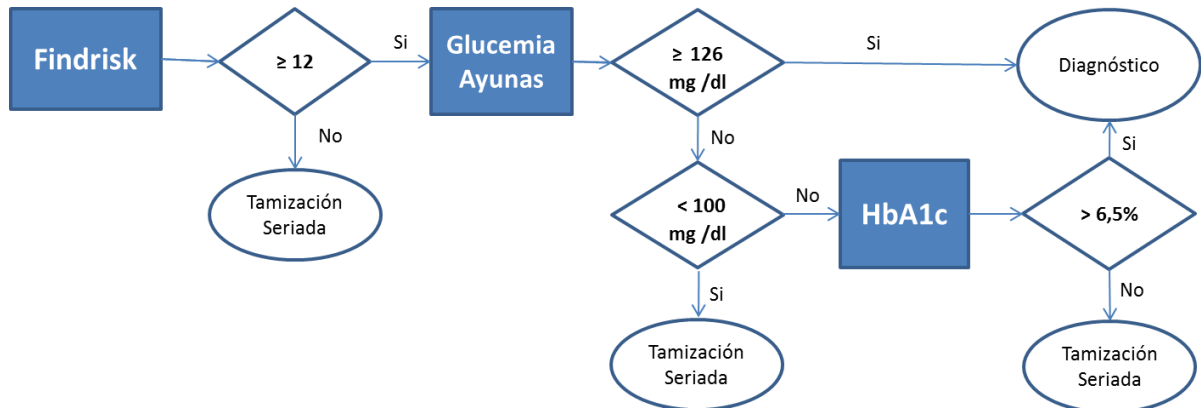
Figura 1. Esquema 1 de tamización y diagnóstico



Esquema 2:

FINDRISC + Glucemia en ayunas + HbA1c.

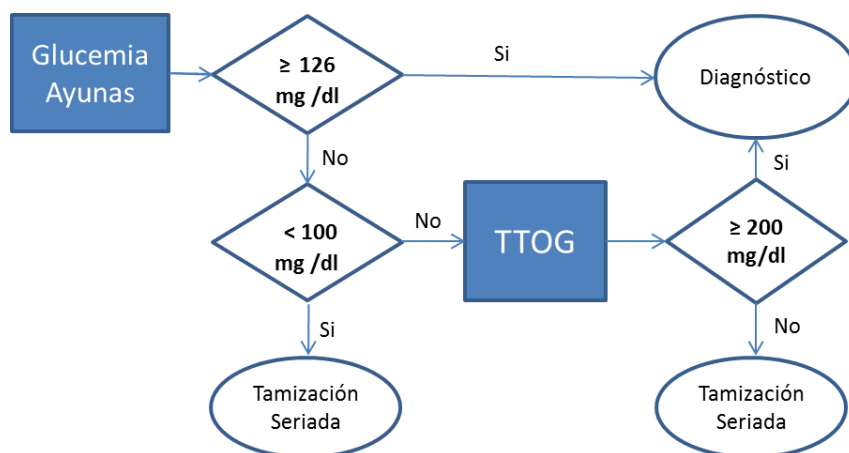
Figura 2. Esquema 2 de tamización y diagnóstico



Esquema 3:

Glucemia en ayunas + TTOG.

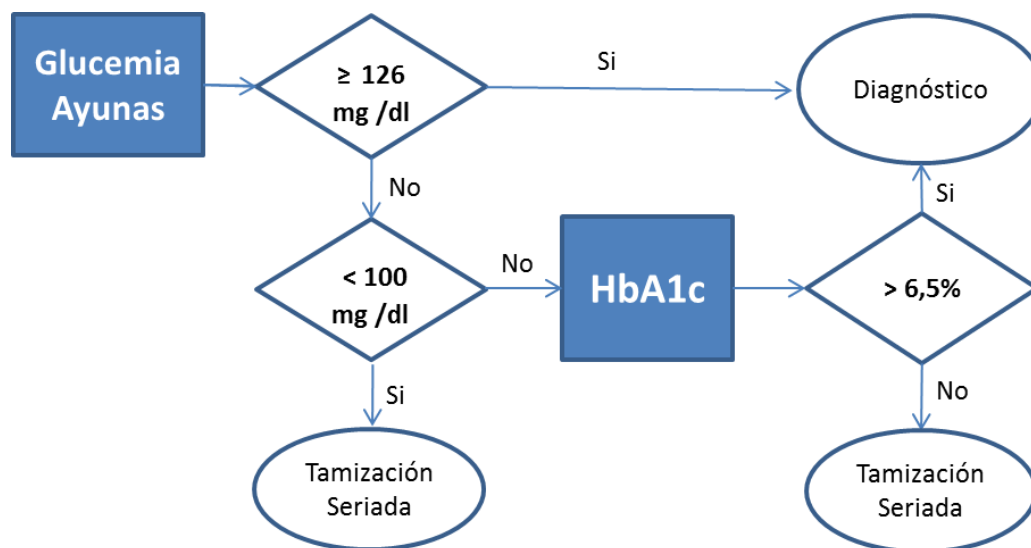
Figura 3. Esquema 3 de tamización y diagnóstico



Esquema 4:

Glucemia en ayunas + HbA1c.

Figura 4. Esquema 4 de tamización y diagnóstico



2.4. Desenlaces

Los desenlaces se midieron a través de los casos correctamente diagnosticados, calculados como la suma de los verdaderos positivos y negativos.

2.5. Contexto y lugar

En Colombia, los usuarios del SGSSS tienen acceso al paquete de servicios básicos denominado Plan Obligatorio de Salud (POS). Las Entidades Prestadoras de Salud (EPS) tienen la obligación de proporcionar, a través de las Instituciones Prestadoras de Servicios (IPS), los servicios, medicamentos y exámenes que los usuarios requieran y que estén estipulados en el POS. El POS está dividido en dos regímenes de afiliación, el contributivo y el subsidiado. En el contributivo, los trabajadores y pensionados aportan cifras acordes a sus ingresos, mientras que el subsidiado está compuesto por la población que, por contar con menor poder adquisitivo, accede a los servicios sin realizar aportes al sistema.

Cualquier intervención en salud que no se encuentre en el POS deberá ser autorizada en cada caso en particular por un comité técnico científico. Todas las pruebas de tamización y diagnóstico que componen los esquemas evaluados se encuentran incluidas en el POS.

2.6. Perspectiva

La evaluación económica se realizó bajo la perspectiva del SGSSS o tercero pagador, por lo que únicamente se incluyeron los costos directos.

2.7. Horizonte temporal

La modelación se desarrolló incluyendo el tiempo necesario para practicar las pruebas y las citas médicas para lectura y/o solicitud de exámenes. El horizonte temporal fue de una semana, el tiempo promedio para completar un esquema si se cumplen los plazos estipulados en la ley para la asignación de citas.

3. REVISIÓN DE LA LITERATURA DE EVALUACIONES ECONÓMICAS

Se realizó una revisión específica de evaluaciones económicas existentes en la literatura científica que analizaran esquemas de tamización y diagnóstico de DM2. La búsqueda se efectuó en las bases de datos recomendadas por la guía metodológica y el filtro incorporó tres componentes: enfermedad, alternativas y tipo de evaluación económica. Los términos específicos de la búsqueda incluyeron por separado la tamización y el diagnóstico con el fin de capturar todos los posibles esquemas; y para el componente económico se emplearon los términos propuestos por Haynes (21). El filtro fue adaptado para cumplir con las especificaciones de cada una de las bases consultadas y no se realizaron delimitaciones por fecha o idioma. A continuación se encuentran las estrategias de búsqueda para cada base de datos:

MEDLINE (Mediante el motor de búsqueda PUBMED)

```
((("Diagnosis"[Mesh]) OR screening)) AND ((("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) AND ("Diabetes Mellitus, Type 2/economics"[Mesh]))) AND (((cost*[Title/Abstract] OR "costs and cost analysis"[MeSH:noexp] OR cost benefit analysis*[Title/Abstract] OR cost-benefit analysis[MeSH Term] OR health care costs[MeSH:noexp] OR cost effectiveness analysis*[Title/Abstract] OR cost utility analysis*[Title/Abstract])))
```

ECONLIT

Diabetes type 2 AND (diagnosis OR screening)

EMBASE

```
('cost' OR 'cost utility analysis' OR 'cost effectiveness analysis' OR 'cost benefit analysis') AND ((screening AND 'diagnosis') AND ('non insulin dependent diabetes' OR 'diabetes type 2'))
```

SCIELO

Diabetes type 2 AND (costs OR Economic) AND (Diagnosis OR screening)

CRD (DARE, NHSEED, HTA)

(((((Adult-Onset Diabetes Mellitus or Diabetes Mellitus, Adult Onset or Diabetes Mellitus, Adult-Onset or Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant or Diabetes Mellitus, Ketosis-Resistant or Diabetes Mellitus, Maturity Onset or Diabetes Mellitus, Maturity-Onset or Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent or Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent or Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent or Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent or Diabetes Mellitus, Slow Onset or Diabetes Mellitus, Slow-Onset or Diabetes Mellitus, Stable or Diabetes Mellitus, Type II or Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus or Maturity Onset Diabetes Mellitus or Maturity-Onset Diabetes or Maturity-Onset Diabetes Mellitus or Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus or Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus or Slow-Onset Diabetes Mellitus or Stable Diabetes Mellitus or Type 2 Diabetes Mellitus Diabetes, Gestational or Diabetes Mellitus, Gestational or Diabetes, Pregnancy Induced or Diabetes, Pregnancy-Induced or Gestational Diabetes or Gestational Diabetes Mellitus or Pregnancy-Induced Diabetes Donohue Syndrome or Pineal Hyperplasia, Insulin-Resistant Diabetes Mellitus, And Somatic Abnormalities Fanconi Syndrome or Diabetes, Pseudo-Phlorizin or Pseudo Phlorizin Diabetes or Pseudo-Phlorizin Diabetes)AND (Cost or Analysis, Cost or Cost or Cost Analyses or Cost Analysis or Cost Measure or Cost Measures or Cost, Cost Analysis or Costs or Costs and Cost Analyses or Costs, Cost Analysis or Measure, Cost or Measures) or (Condition, Economic or Conditions, Economic or Economic Condition or Economic Conditions or Economic Factor or Economic Factors or Economic Policies or Economic Policy or Economics, Home or Factor, Economic or Factor, Macroeconomic or Factor, Microeconomic or Factors, Economic or Factors, Macroeconomic or Factors, Microeconomic or Home Economics or Macroeconomic Factors or Microeconomic Factors or Policies, Economic or Policy, Economic)) AND (Diagnosis OR screening))

ISI WEB SCIENCE

((('Diabetes type 2' OR 'Noninsulin-Dependent') AND (Cost OR Economic) AND (Diagnosis OR screening))

La selección de los estudios siguió el proceso descrito en la Figura 5, que consistió inicialmente en eliminar los títulos repetidos. Posteriormente, se excluyeron progresivamente aquellos que no cumplían con todos los criterios de inclusión o que contaran con al menos uno de los criterios de exclusión, revisando primero el título y luego, en caso que no se hubiese encontrado evidencia suficiente para excluirlo, en el resumen. El texto completo fue revisado en los artículos resultantes.

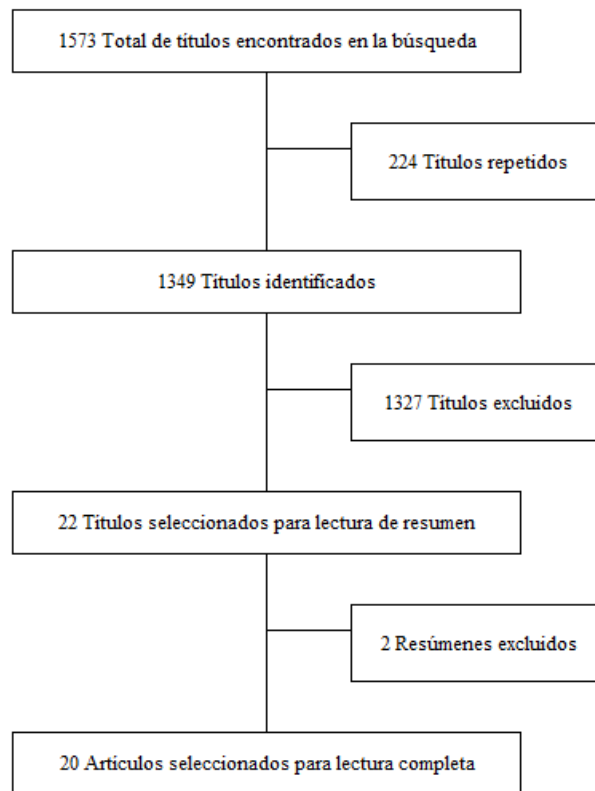
Criterios de inclusión:

- Contiene algún tipo de evaluación económica.
- Evalúa económicamente al menos una de las posibles alternativas de tamización y/o diagnóstico para diabetes *mellitus* tipo 2.

Criterios de exclusión

- No reporta de manera detallada la metodología empleada.

Figura 5. Selección de estudios relevantes para la revisión de literatura económica



La última actualización de la búsqueda se realizó el 27 de marzo de 2014. A esa fecha la búsqueda arrojó 1.573 títulos, de los cuales 1.327 fueron excluidos por que no cumplieron con los criterios de

inclusión. Se revisaron 22 resúmenes de los cuales 20 cumplieron con los criterios de inclusión y se listan a continuación.

Tabla 5. Estudios de EE identificados para esquema de tamización y diagnóstico de la DM2

| Autor (año) | Nombre del artículo |
|---|--|
| No se mencionan los autores (1998) (22) | The cost-effectiveness of screening for type 2 diabetes. CDC Diabetes Cost-Effectiveness Study Group, Centers for Disease Control and Prevention. |
| Howard K, (2010) (23) | Cost-effectiveness of screening and optimal management for diabetes, hypertension, and chronic kidney disease: a modeled analysis. |
| Icks A, (2004) (20) | Cost-effectiveness analysis of different screening procedures for type 2 diabetes: the KORA Survey 2000. |
| Icks A, (2005) (17) | Cost-effectiveness of type 2 diabetes screening: results from recently published studies. |
| Waugh N, (2007) (7) | Screening for type 2 diabetes: literature review and economic modelling. |
| Ali N.S, (2007) (24) | Cost effectiveness of screening of all newly recruited employees for diabetes at a tertiary care hospital. |
| Chamnan P, (2012) (25) | Estimating the potential population impact of stepwise screening strategies for identifying and treating individuals at high risk of Type 2 diabetes: a modelling study. |
| Chatterjee R, (2010) (26) | Screening adults for pre-diabetes and diabetes may be cost-saving. |
| Chen L, (2010) (27) | Maximizing efficiency and cost-effectiveness of Type 2 diabetes screening: the AusDiab study. |
| Chen T.H, (2001) (28) | A computer simulation model for cost-effectiveness analysis of mass screening for Type 2 diabetes <i>mellitus</i> . |
| Dalsgaard E.-M, (2010) (29) | Comparison of different stepwise screening strategies for type 2 diabetes: Finding from Danish general practice, Addition-DK. |

| Autor (año) | Nombre del artículo |
|-------------------------------------|---|
| Hoerger TJ, (2004) (16) | Screening for type 2 diabetes <i>mellitus</i> : A cost-effectiveness analysis. |
| Kahn R, (2010) (30) | Age at initiation and frequency of screening to detect type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. |
| Khunti K, (2012) (31) | A comparison of cost per case detected of screening strategies for Type 2 diabetes and impaired glucose regulation: modelling study. |
| Mohan V, (2011) (32) | Screening with TTOG alone or in combination with the Indian diabetes risk score or genotyping of TCF7L2 to detect undiagnosed type 2 diabetes in Asian Indians. |
| Mortaz S, (2012) (33) | Impact of screening and early detection of impaired fasting glucose tolerance and type 2 diabetes in Canada: A Markov model simulation. |
| Raikou M, (2003) (34) | The economics of screening and treatment in type 2 diabetes <i>mellitus</i> . |
| Schaufler TM y Wolff M, (2010) (35) | Cost effectiveness of preventive screening programmes for type 2 diabetes <i>mellitus</i> in Germany. |
| Shirasaya K, (1999) (15) | Economic evaluation of alternative indicators for screening for diabetes <i>mellitus</i> . |
| Zhang YL, (2013) (36) | Evaluation of two screening methods for undiagnosed diabetes in China: An cost-effectiveness study. |

3.1. Resumen de la literatura económica

Ninguna de las evaluaciones económicas detectadas en la revisión fue realizada para un país latinoamericano, la mayoría de los estudios se realizaron para Europa y el más antiguo dato es de 1998. Se encontraron evaluaciones para todas las pruebas diagnósticas comparadas entre ellas, o frente a versiones diferentes de la misma prueba modificando el respectivo umbral, o frente a posibles combinaciones (esquemas).

En general, los estudios incorporan los costos de eficacia en la detección de la DM2, es decir, no solamente tienen en cuenta el costo de realizar los exámenes de laboratorio; también capturan los costos evitados de las complicaciones a las cuales incurriría un paciente si no obtiene tratamiento.

La estrategia de modelamiento usada con mayor frecuencia fue el árbol de decisión. Son pocos los estudios que emplean modelos de Markov e intentan capturar el curso natural de la enfermedad.

Se identificaron tres metaanálisis que evidencian que la prevención primaria de esta enfermedad es una estrategia costo-efectiva, especialmente en los grupos de alto riesgo como personas con comorbilidades o enfermedades cerebrovasculares.

Finalmente, los análisis económicos revisados difieren sus conclusiones dada una amplia gama de enfoques de evaluación y perspectivas. Como consecuencia, no existe un consenso sobre la superioridad, en términos del balance de recursos empleados y beneficios obtenidos, de cualquiera de los esquemas sobre los demás. Aunque, respecto a la efectividad de los esquemas, las alternativas que incluyen la prueba TTOG, al ser esta considerada el patrón de oro, obtuvieron mejores resultados.

En las herramientas 5E, 6E y 7E se encuentran los principales hallazgos y la información más relevante para cada uno de los estudios seleccionados (anexos 2, 3 y 4).

4. EFECTIVIDAD

La efectividad fue definida como la capacidad de predicción de las pruebas en el diagnóstico de la DM2, calculada a partir de la sensibilidad y la especificidad de cada prueba.

4.1. Información sobre efectividad y seguridad

La información sobre las características operativas de las pruebas se extrajo de los estudios conducidos por Aschner (38), la Organización Mundial de la Salud (OMS) (39) y Na Xu (40), identificados en el proceso de elaboración de recomendaciones clínicas y catalogados como de alta calidad metodológica.

Los datos asociados al uso del cuestionario FINDRISC, corresponden a un estudio de cohorte de 442 personas mayores de 20 años que incorporó datos de la población colombiana (38) e incluyó los datos

de circunferencia abdominal como adición al cuestionario original. El cálculo de la sensibilidad y especificidad del cuestionario se realizó a partir de los resultados de TTOG en todos los sujetos de la cohorte.

Las características operativas de la prueba HbA1c se obtuvieron de una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis. El punto de corte utilizado fue mayor o igual a 6.5 % y el comparador fue el patrón de oro. Los datos correspondieron a población mayor de 18 años en China (36).

Respecto a la glucemia en ayunas y TTOG, la información fue obtenida a partir de una revisión sistemática llevada a cabo por la OMS (39). Esta recopiló datos de 11 estudios que evaluaron la sensibilidad y la especificidad de dichas pruebas a través de estudios de cohortes realizados en adultos mayores de 18 años, con o sin diagnóstico de diabetes. Los criterios para confirmar el diagnóstico de la diabetes fueron: un resultado superior a 126 mg/dl, para la prueba de glucemia en ayunas, y un resultado mayor a 200 mg/dl para la prueba TTOG.

Los valores y fuentes bibliográficas se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 6. Operatividad de la pruebas de tamización y/o diagnóstico de la DM2

| Variable | Valor base | Fuente |
|----------------------------------|-------------------|---------------|
| Sensibilidad FINDRISC >12 | 74 % | Aschner (38) |
| Especificidad FINDRISC >12 | 60 % | Aschner (38) |
| Sensibilidad glucemia en ayunas | 84 % | OMS (39) |
| Especificidad glucemia en ayunas | 100 % | OMS (39) |
| Sensibilidad HbA1c | 51,8 % | Na Xu (40) |
| Especificidad HbA1c | 95,6 % | Na Xu (40) |
| Sensibilidad TTOG | 90 % | OMS (39) |
| Especificidad TTOG | 100 % | OMS (39) |

Los valores totales de los parámetros para cada esquema se calcularon combinando la sensibilidad y especificidad de las pruebas que lo conforman, empleando el software *Epidat*, desarrollado por la Dirección General de Innovación y Gestión de Salud Pública de la Junta de Galicia.

La Tabla 7 expone los valores correspondientes a la sensibilidad y especificidad de cada uno de los cuatro esquemas evaluados:

Tabla 7. Operatividad de los esquemas de tamización y/o diagnóstico de la DM2

| Variable | Valor base | Fuente |
|-------------------------|-------------------|-------------------------------------|
| Sensibilidad esquema 1 | 55,94 % | Aschner (38), OMS (39), |
| Especificidad esquema 1 | 100 % | Aschner (38) , OMS (39) |
| Sensibilidad esquema 2 | 32,20 % | Aschner (38) , OMS (39), Na Xu (40) |
| Especificidad esquema 2 | 100 % | Aschner (38) , OMS (39), Na Xu (40) |
| Sensibilidad esquema 3 | 75,60 % | OMS (39) |
| Especificidad esquema 3 | 100 % | OMS (39) |
| Sensibilidad esquema 4 | 43,51 % | OMS (39), Na Xu (40) |
| Especificidad esquema 4 | 100 % | OMS (39), Na Xu (40) |

5. USO DE RECURSOS Y COSTOS

Sólo se consideraron los costos de las consultas de control, en las que se ordenan las pruebas y/o se realiza la lectura de los resultados, y el correspondiente a las pruebas diagnósticas, incluyendo los honorarios del personal encargado de efectuarlas y el costo de los insumos médicos requeridos.

Como la evaluación económica se realizó desde la perspectiva del sistema de salud, sólo se tuvieron en cuenta los costos médicos directos. Todos los costos se ajustaron a pesos del 2014. No se hizo uso de tasas de descuento.

5.1. Fuentes del consumo de recursos y costos

Siguiendo la última recomendación del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) (41), los costos fueron tomados del manual tarifario del Instituto de Seguros Sociales (ISS) 2001, incrementando el 30 % para llevarlos a precios del 2014.

5.2. Identificación de recursos

Se realizó el listado de actividades requeridas en la conducción de cada uno de los esquemas a partir de consenso de expertos.

Tabla 8. Pruebas de intervención o procedimiento para el esquema 1 de tamización y/o diagnóstico de la DM2

| CUPS | Intervención o procedimiento | Cantidad |
|-------------|---|-----------------|
| 890301 | Consulta de control o de seguimiento por medicina general – Estratificación del riesgo por FINDRISC | 1 |
| 890301 | Consulta de control o de seguimiento por medicina general – lectura de glucosa en ayunas | 1 |
| 890301 | Consulta de control o de seguimiento por medicina general – lectura TTOG | 1 |
| 903841 | Glucosa en suero | 1 |
| 903844 | Glucosa, curva de tolerancia | 1 |

Tabla 9. Pruebas de intervención o procedimiento para el esquema 2 de tamización y/o diagnóstico de la DM2

| CUPS | Intervención o procedimiento | Cantidad |
|-------------|---|-----------------|
| 890301 | Consulta de control o de seguimiento por medicina general – Estratificación del riesgo por FINDRISC | 1 |
| 890301 | Consulta de control o de seguimiento por medicina general – lectura de glucosa en ayunas | 1 |
| 890301 | Consulta de control o de seguimiento por medicina general – lectura de HbA1c | 1 |
| 903841 | Glucosa en suero | 1 |
| 903426 | Hemoglobina glicosilada por anticuerpos monoclonales | 1 |

Tabla 10. Pruebas de intervención o procedimiento para el esquema 3 de tamización y/o diagnóstico de la DM2

| CUPS | Intervención o procedimiento | Cantidad |
|-------------|--|-----------------|
| 890301 | Consulta de control o de seguimiento por medicina general – lectura de glucosa en ayunas | 1 |
| 890301 | Consulta de control o de seguimiento por medicina general – lectura de TTOG | 1 |
| 903841 | Glucosa en suero | 1 |
| 903844 | Glucosa, curva de tolerancia | 1 |

Tabla 11. Pruebas de intervención o procedimiento para el esquema 4 de tamización y/o diagnóstico de la DM2

| CUPS | Intervención o procedimiento | Cantidad |
|-------------|--|-----------------|
| 890301 | Consulta de control o de seguimiento por medicina general – lectura de glucosa en ayunas | 1 |
| 890301 | Consulta de control o de seguimiento por medicina general – lectura de HbA1c | 1 |
| 903841 | Glucosa en suero | 1 |
| 903426 | Hemoglobina glicosilada por anticuerpos monoclonales | 1 |

5.3. Consumo y valoración de recursos

El consumo de recursos se determinó mediante la proporción del total de personas tamizadas que harían uso de cada intervención.

Para llevar a cabo la valoración se utilizaron los costos asociados a cada uno de los esquemas según el porcentaje de uso.

Las tablas 12 y 15 listan los procedimientos con su respectivo porcentaje de uso y valoración.

Tabla 12. Procedimientos para el esquema 1 de tamización y diagnóstico

| CUPS | Intervención o procedimiento | Cantidad dentro del esquema | % de uso del total de personas | Valor (\$) | | | |
|--------|---|-----------------------------|--------------------------------|------------|--------|--------|--------|
| | | | | Unitario | Total | Min | Máx. |
| 890301 | Consulta de control o de seguimiento por medicina general – Estratificación del riesgo por FINDRISC | 1 | 100 | 11.382 | 11.382 | 10.942 | 12.955 |
| 890301 | Consulta de control o de seguimiento por medicina general –Glucosa en ayunas | 1 | 42,42 | 11.382 | 4.828 | 4.642 | 5.496 |
| 890301 | Consulta de control o de seguimiento por medicina general – TTOG | 1 | 6 | 11.382 | 682 | 656 | 777 |
| 903841 | Glucosa en suero | 1 | 42,42 | 4.024 | 1.706 | 1.641 | 1.943 |
| 903844 | Glucosa, curva de tolerancia | 1 | 6 | 8.704 | 522 | 502 | 594 |

Tabla 13. Procedimientos para el esquema 2 de tamización y diagnóstico

| CUPS | Intervención o procedimiento | Cantidad dentro del esquema | % de uso del total de personas | Valor (\$) | | | |
|--------|--|-----------------------------|--------------------------------|------------|--------|--------|--------|
| | | | | Unitario | Total | Mín. | Máx. |
| 890301 | Consulta de control o de seguimiento por medicina general –Estratificación del riesgo por FINDRISC | 1 | 100 | 11.382 | 11.382 | 10.942 | 12.955 |
| 890301 | Consulta de control o de seguimiento por medicina general – Glucosa en ayunas | 1 | 42,42 | 11.382 | 4.828 | 4.642 | 5.496 |
| 890301 | Consulta de control o de seguimiento por medicina general – HbA1c | 1 | 6 | 11.382 | 682 | 656 | 777 |
| 903841 | Glucosa en suero | 1 | 42,42 | 4.024 | 1.706 | 1.641 | 1.943 |
| 903426 | Hemoglobina glicosilada por anticuerpos monoclonales | 1 | 6 | 25.409 | 1.524 | 1.465 | 1.735 |

Tabla 14. Procedimientos para el esquema 3 de tamización y diagnóstico

| CUPS | Intervención o procedimiento | Cantidad dentro del esquema | % de uso del total de personas | Valor (\$) | | | |
|--------|---|-----------------------------|--------------------------------|------------|--------|--------|--------|
| | | | | Unitario | Total | Mín. | Máx. |
| 890301 | Consulta de control o de seguimiento por medicina general - Glucosa en ayunas | 1 | 100 | 11.382 | 11.382 | 10.942 | 12.955 |
| 890301 | Consulta de control o de seguimiento por medicina general -TTOG | 1 | 67 | 11.382 | 7.625 | 7.332 | 8.681 |
| 903841 | Glucosa en suero | 1 | 100 | 4.024 | 4.024 | 3.869 | 4.581 |
| 903844 | Glucosa, curva de tolerancia | 1 | 67 | 8.704 | 5.831 | 5.607 | 6.639 |

Tabla 15. Procedimientos para el esquema 4 de tamización y diagnóstico

| CUPS | Intervención o procedimiento | Cantidad dentro del esquema | % de uso del total de personas | Valor (\$) | | | |
|--------|---|-----------------------------|--------------------------------|------------|--------|--------|--------|
| | | | | Unitario | Total | Mín. | Máy. |
| 890301 | Consulta de control o de seguimiento por medicina general - Glucosa en ayunas | 1 | 100 | 11.382 | 11.382 | 10.942 | 12.955 |
| 890301 | Consulta de control o de seguimiento por medicina general -HbA1c | 1 | 40 | 11.382 | 4.502 | 4.377 | 5.183 |
| 903841 | Glucosa en suero | 1 | 100 | 4.024 | 4.024 | 4.024 | 3.869 |
| 903426 | Hemoglobina glicosilada por anticuerpos monoclonales | 1 | 40 | 25.409 | 10.102 | 9.772 | 11.570 |

Los costos totales promedio de cada uno de los esquemas por cada 1.000 pacientes se describen en la Tabla 16.

Tabla 16. Costos totales promedio de los esquemas de tamización y diagnóstico

| Esquema | Valor total (\$) | Valor mínimo (\$) | Valor máximo (\$) |
|----------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Esquema 1 | 19.433 | 18.650 | 22.123 |
| Esquema 2 | 20.197 | 19.420 | 22.993 |
| Esquema 3 | 28.941 | 27.827 | 32.948 |
| Esquema 4 | 29.990 | 28.836 | 34.142 |

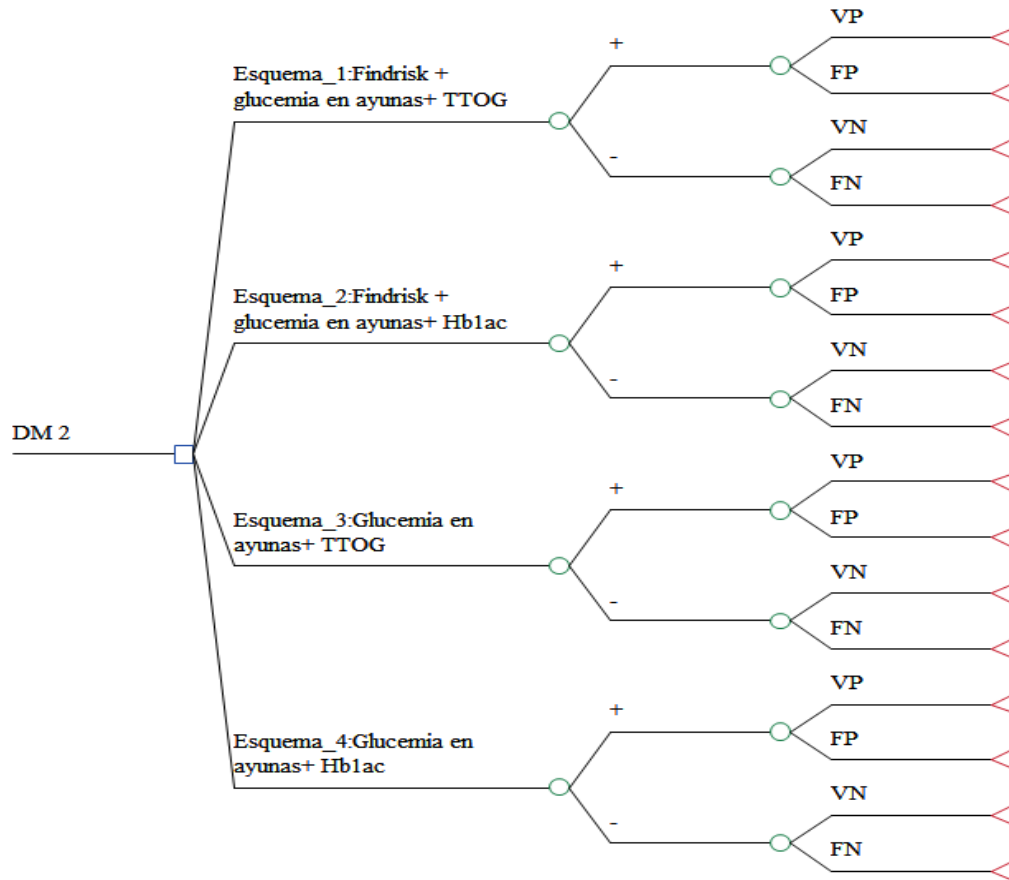
5.3.1. Tasa de Descuento

Dado que el horizonte de tiempo no es superior a un año, no se descontaron los resultados clínicos ni los costos futuros.

6. MODELAMIENTO

Se diseñó un árbol de decisión con estructura idéntica en cada una de las ramas (alternativas) y una cohorte de 1.000 personas sin diagnóstico previo de DM2. El resultado de cada esquema modelado podía ser negativo o positivo y para cada caso existió la posibilidad de ser verdadero o falso, obteniendo siempre cuatro nodos terminales posibles (verdaderos positivos, falsos positivos, verdaderos negativos y falsos negativos). No se incorporaron elementos o eventos posteriores al diagnóstico como tratamiento, eventos adversos o complicaciones de la enfermedad (Figura).

Figura 6. Árbol de decisión para la evaluación de costo-efectividad



6.1. Supuestos del modelo

- Los individuos no desarrollan ninguna complicación de la diabetes ni mueren durante el horizonte temporal del modelo.

Con un horizonte temporal de tan solo una semana y dadas las características de la población que será objeto de la tamización, personas que no han recibido orden médica para practicarse los exámenes, se espera que en su mayoría, de padecer la enfermedad, no se encuentren en estadios avanzados que originen complicaciones o la muerte antes de recibir la confirmación del diagnóstico.

- Las pruebas son independientes.

En la literatura no se encuentra información que sugiera que las características operativas de las pruebas dependan de otras pruebas realizadas previamente.

6.2. Variabilidad e incertidumbre

Ya que no existe certeza sobre el valor puntual de los parámetros incorporados en el modelo, se realizaron análisis de sensibilidad univariados y probabilísticos para determinar si la incertidumbre podría afectar las conclusiones.

Para el análisis univariado, en el caso de las probabilidades se utilizaron los valores de los mínimos y máximos reportados en la literatura; para los costos se emplearon los valores reportados en el manual tarifario ISS 2001 ajustados entre el 25 % y 48 % como máximo y mínimo, respectivamente. Las tablas Tabla 17 y Tabla 18 muestran los valores empleados para cada parámetro en el análisis de sensibilidad.

Tabla 17. Valores extremos de las probabilidades

| Variable | Valor base (%) | Rango análisis de sensibilidad (%) | | Fuente |
|-------------------------------------|----------------|------------------------------------|--------|------------|
| | | Mínimo | Máximo | |
| Prevalencia de diabetes en Colombia | 7,12 | 4,80 | 9,60 | (2,11) |
| Sensibilidad FINDRISC >12 | 74,00 | 73,00 | 85,00 | (38,44) |
| Especificidad FINDRISC >12 | 60,00 | 58,00 | 68,00 | (38,44) |
| Sensibilidad glucemia en ayunas | 84,00 | 79,00 | 85,70 | (39,45,46) |
| Especificidad glucemia en ayunas | 100,00 | 74,90 | 100,00 | (39,45,46) |
| Sensibilidad HbA1c | 51,80 | 49,90 | 53,70 | (40) |
| Especificidad HbA1c | 95,60 | 95,30 | 95,80 | (40) |
| Sensibilidad TTOG | 90,00 | 88,00 | 92,00 | (39,45,46) |
| Especificidad TTOG | 100,00 | 99,50 | 100,00 | (39,45,46) |

Tabla 18. Valores extremos de los costos

| Variable | Valor base (\$) | Rango análisis de sensibilidad (\$) | | Fuente |
|---|-----------------|-------------------------------------|--------|----------|
| | | Mínimo | Máximo | |
| Costo de consulta de control o de seguimiento por medicina general – Únicamente estratificación del riesgo por FINDRISC | 11.382 | 10.944 | 12.958 | ISS 2001 |
| Costo consulta de control o de seguimiento por medicina general – Aplicación de FINDRISC y/o glucosa en ayunas | 22.764 | 21.888 | 25.916 | ISS 2001 |
| Costo consulta de control o de seguimiento por medicina general – Con aplicación glucosa en ayunas y OGGT | 34.146 | 32.833 | 38.874 | ISS 2001 |
| Costo glucosa en suero | 4.024 | 3.869 | 4.581 | ISS 2001 |
| Costo TTOG | 8.704 | 8.369 | 9.909 | ISS 2001 |
| Costo HbA1c | 25.409 | 24.432 | 28.927 | ISS 2001 |

Para conducir el análisis de sensibilidad probabilístico a cada parámetro se le asignó una distribución de probabilidad. Para las variables de sensibilidad, especificidad, y prevalencia se utilizaron distribuciones beta; y para las variables de costos, distribuciones triangulares. La distribución beta fue utilizada para estas variables debido a que son variables continuas acotadas entre 0 y 1. La distribución triangular fue empleada para los costos debido a que los valores se ajustaban mejor a esta. Las desviaciones estándar de las variables se derivaron de los intervalos de mínimos y máximos descritos anteriormente. Las tablas 19 y 20 contienen la parametrización del análisis de sensibilidad probabilístico.

**Tabla 19. Distribución de los parámetros de los esquemas de tamización
y diagnóstico de la DM2**

| Variable | Distribución utilizada | Parámetros de la distribución | | Fuente |
|-------------------------------------|------------------------|-------------------------------|---------|------------|
| | | α | β | |
| Prevalencia de diabetes en Colombia | Beta | 122,42 | 1596,94 | (2,11) |
| Sensibilidad FINDRISC >12 | Beta | 187,53 | 65,89 | (38,44) |
| Especificidad FINDRISC >12 | Beta | 359,40 | 239,60 | (38,44) |
| Sensibilidad glucemia en ayunas | Beta | 721,69 | 137,47 | (39,45,46) |
| Especificidad glucemia en ayunas | Beta | 99799,10 | 99,90 | (39,45,46) |
| Sensibilidad HbA1c | Beta | 5612,86 | 5222,77 | (40) |
| Especificidad HbA1c | Beta | 62832,14 | 2891,86 | (40) |
| Sensibilidad TTOG | Beta | 3239,10 | 359,90 | (39,45,46) |
| Especificidad TTOG | Beta | 99799,10 | 99,90 | (39,45,46) |

**Tabla 20. Distribución de los costos asociados a los esquemas de tamización
y diagnóstico de la DM2**

| Variable | Distribución utilizada | Parámetros de la distribución (\$) | | | Fuente |
|------------------------|------------------------|------------------------------------|--------|--------|----------|
| | | Mínimo | Base | Máximo | |
| Costo glucosa en suero | Triangular | 3.869 | 4.024 | 4.581 | ISS 2001 |
| Costo TTOG | Triangular | 8.369 | 8.704 | 9.909 | ISS 2001 |
| Costo HbA1c | Triangular | 24.432 | 25.409 | 28.927 | ISS 2001 |
| Costo consulta | Triangular | 10.944 | 11.382 | 12.958 | ISS 2001 |

7. ANÁLISIS DE RESULTADOS

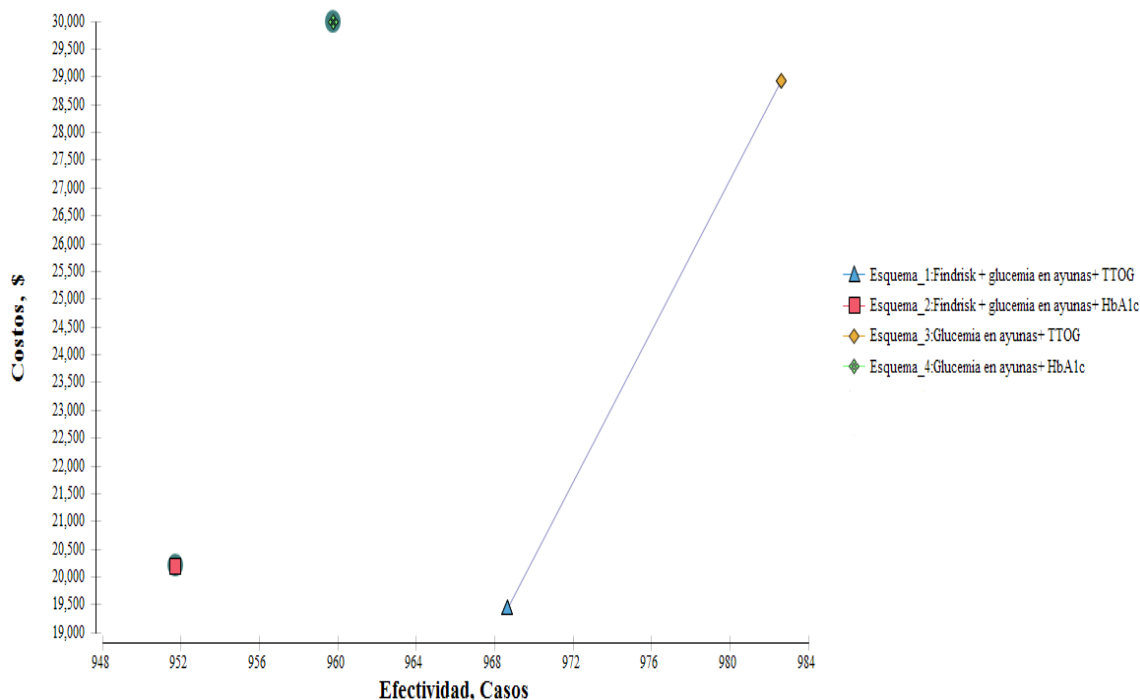
7.1. Análisis de costo-efectividad

Los esquemas 2 y 4, que emplean la prueba de hemoglobina glicosilada para confirmación del diagnóstico cuando la prueba de glucosa en ayunas no es concluyente, resultaron dominados por ser menos efectivos y más costosos que el esquema 1 (FINDRISC + Glucosa en ayunas + TTOG). Para una cohorte de 1.000 personas, la estrategia 'FINDRISC + Glucosa en ayunas + TTOG' reportó 969 casos correctamente identificados y un costo total de \$19.433.000, mientras que la 'Glucosa en ayunas + TTOG' detectó adecuadamente 983 con un costo de \$28.941.000. Comparando estos dos esquemas, la razón de costo-efectividad incremental es de \$679.142. El Gráfico 1 muestra la frontera eficiente y la Tabla 21 los resultados del caso base.

Tabla 21. Resultados del caso base por 1.000 habitantes

| Alternativas | Costo (\$) | Costo incremental (\$) | Efectividad | Efectividad incremental | Costo/ efectividad (\$) | Razón de costo-efectividad incremental |
|---|------------|------------------------|-------------|-------------------------|-------------------------|--|
| Esquema_1 FINDRISC + glucemia en ayunas+ TTOG | 19.433.000 | | 969 | | 20.054 | |
| Esquema_2 FINDRISC + glucemia en ayunas+ HbA1c | 20.197.000 | 764.000 | 952 | -17 | 21.215 | N/A |
| Esquema_3 Glucemia en ayunas+ TTOG | 28.941.000 | 9.508.000 | 983 | 14 | 29.441 | \$ 679.142 |
| Esquema_4 Glucemia en ayunas+ HbA1c | 29.990.000 | 10.557.000 | 960 | -9 | 31.239 | N/A |

Gráfico 1. Resultados de costo-efectividad en casos correctamente diagnosticados para el caso base



Según las proyecciones del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), se estima que para el 2015 habría en Colombia 35.343.252 personas mayores de edad (47); si a estas se les realizara la tamización, acudir al FINDRISC representaría un ahorro de \$ 336.043.640, pero aproximadamente 1,5 % de los casos no sería correctamente diagnosticado.

7.2. Resultados del análisis de incertidumbre

El análisis de sensibilidad univariado reveló que los costos tienen poco impacto sobre la RCEI. Las variables con mayor impacto son la prevalencia de la enfermedad, la sensibilidad del cuestionario FINDRISC y la especificidad de la prueba de glucemia en ayunas. Sin embargo, ninguna de ellas en sus valores extremos modifica las conclusiones. Los gráficos 2 a 7 muestran los diagramas de tornado.

Gráfico 2. Análisis de tornado (RCEI – esquema 1 comparado con el esquema 2)

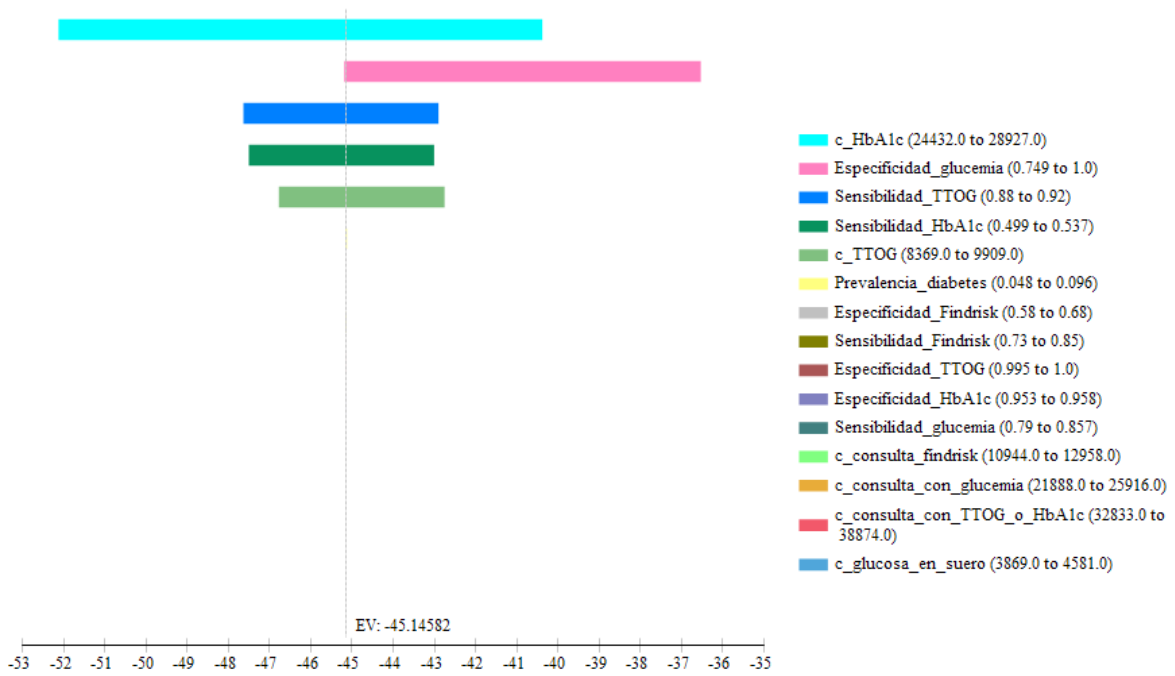


Gráfico 3. Análisis de tornado (RCEI – esquema 1 comparado con el esquema 3)

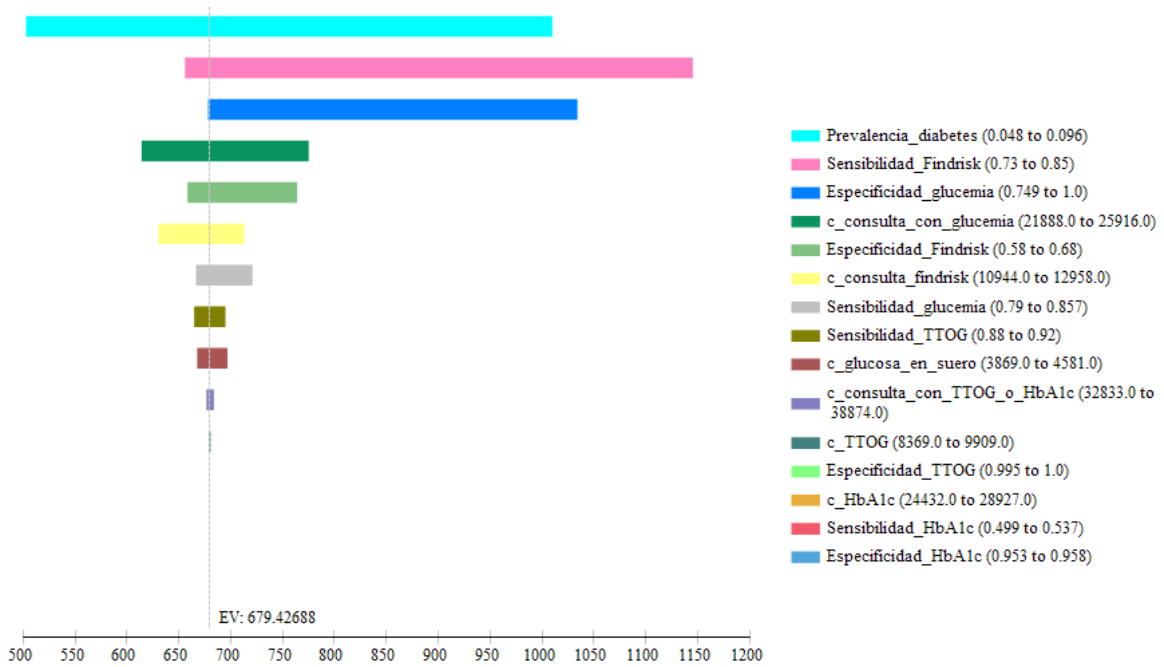


Gráfico 4. Análisis de tornado (RCEI – esquema 1 comparado con el esquema 4)

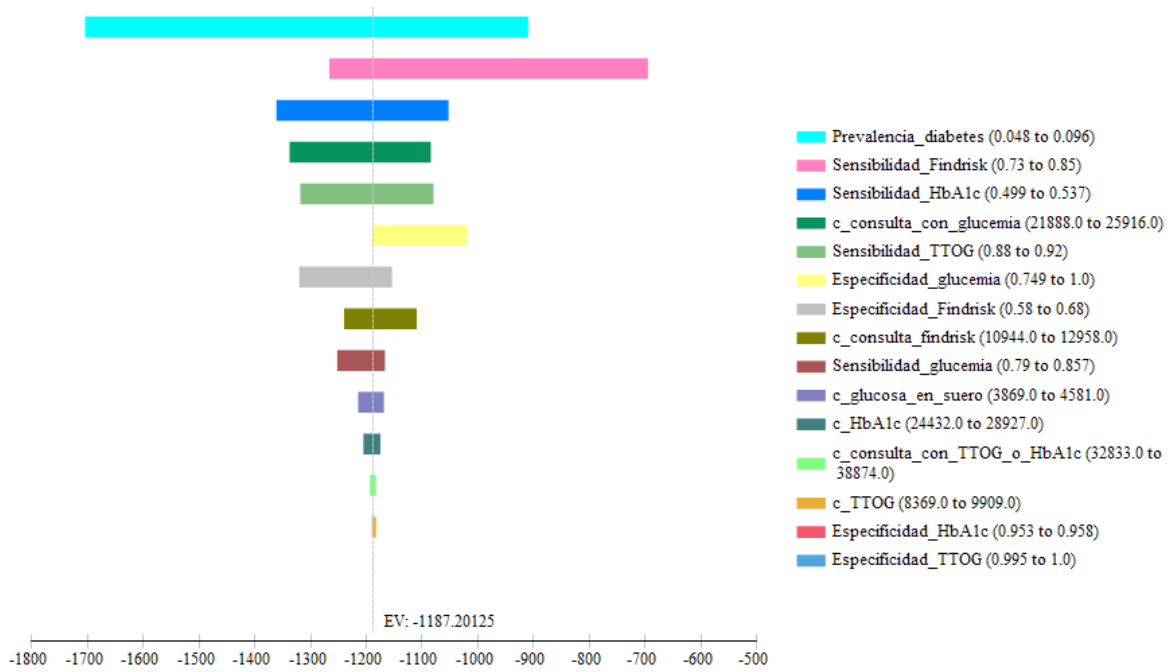


Gráfico 5. Análisis de tornado (RCEI – esquema 2 comparado con el esquema 3)

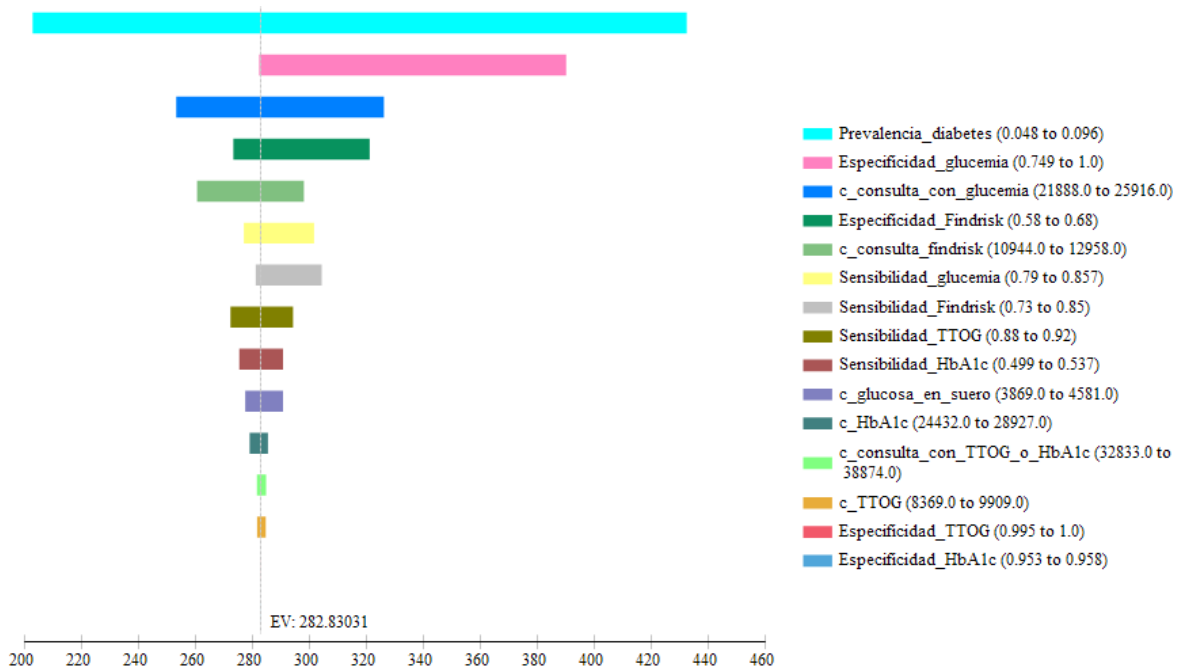


Gráfico 6. Análisis de tornado (RCEI – esquema 2 comparado con el esquema 4)

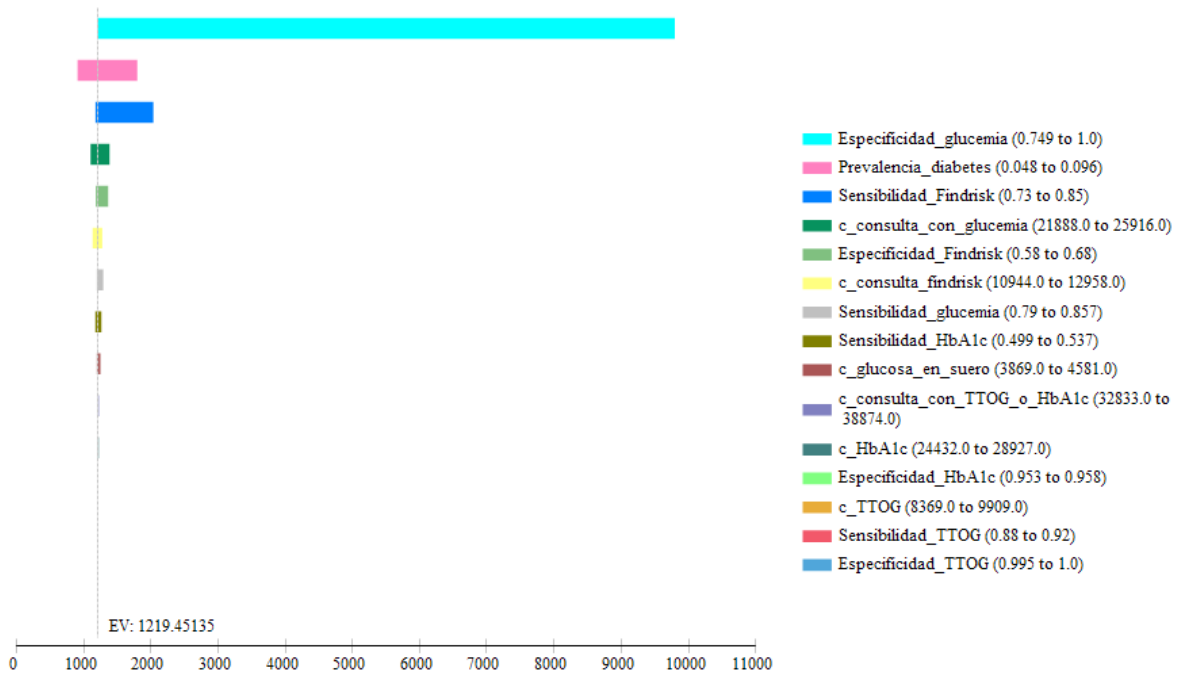
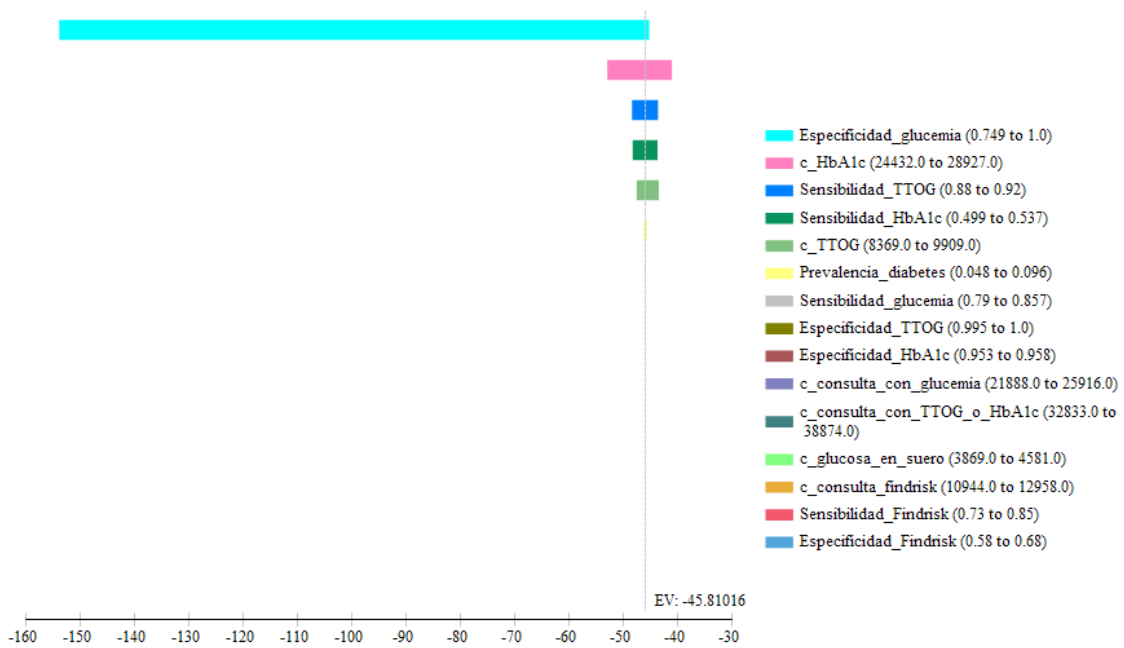


Gráfico 7. Análisis de tornado (RCEI – esquema 3 comparado con el esquema 4)



7.2.1. Análisis de sensibilidad probabilístico

En el análisis de sensibilidad probabilístico se efectuaron diez mil simulaciones haciendo uso del método de Monte Carlo de primer orden, obteniendo en cada simulación un valor para la RCEI. En el diagrama de dispersión (gráfico 8) se observa que, a diferentes combinaciones de valores posibles de los parámetros, las conclusiones son siempre las mismas.

Gráfico 8. Diagrama de dispersión del análisis de sensibilidad probabilístico

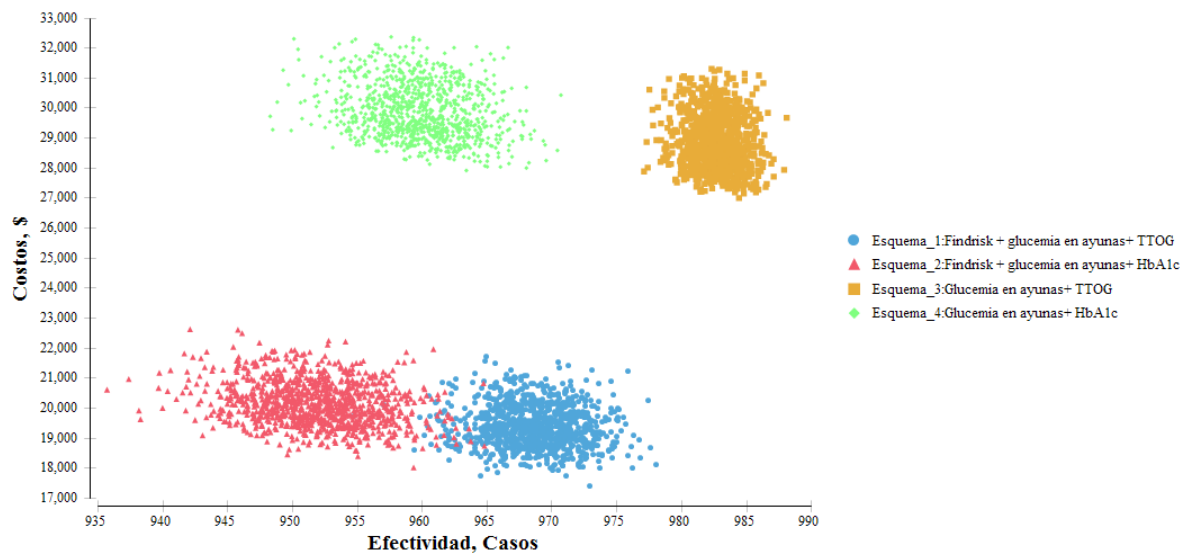
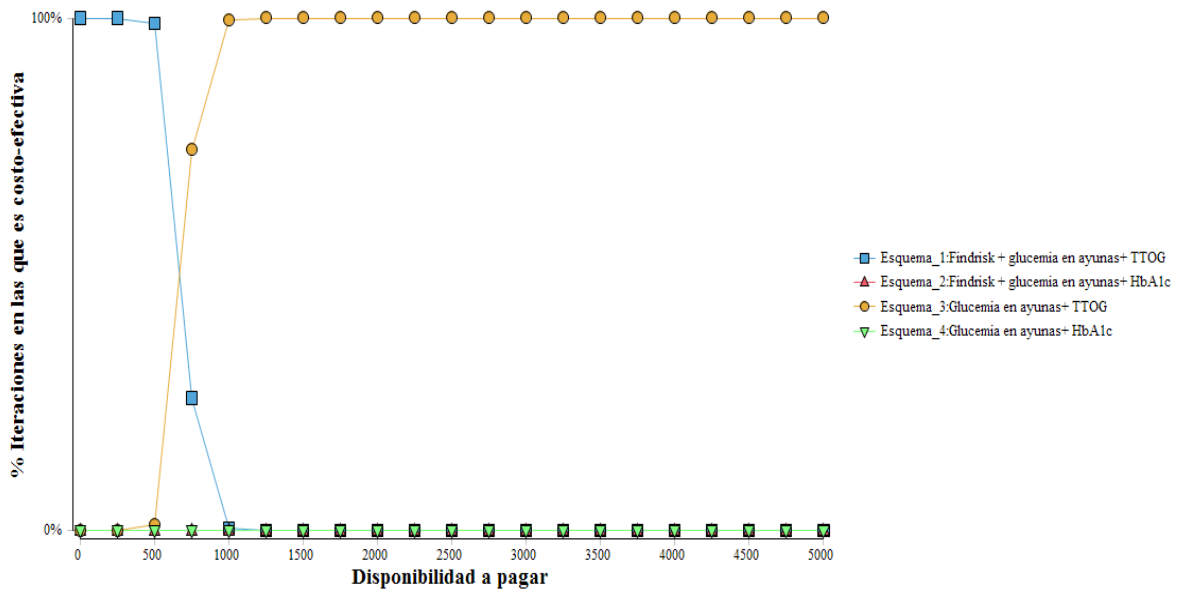


Gráfico 9. Curva de aceptabilidad del análisis de sensibilidad probabilístico



Las curvas de aceptabilidad reflejan la probabilidad de que un esquema de diagnóstico sea costo-efectivo (eje vertical) dada la disponibilidad a pagar por caso adicional correctamente diagnosticado (eje horizontal). Si se acepta pagar hasta \$ 750.000 por caso adicional, el esquema de FINDRISC + Glucemia en ayunas + TTOG tendría la mayor probabilidad de ser costo efectivo; para valores superiores de disponibilidad, sería glucemia en ayunas + TTOG una alternativa costo-efectiva.

8. DISCUSIÓN

8.1. Resumen de resultados

La identificación de personas con DM2 empleando Glucemia en ayunas + TTOG permitiría diagnosticar correctamente la mayor cantidad de personas. Pese a que la diferencia con relación a la segunda alternativa más efectiva, FINDRISC + Glucemia en ayunas + TTOG, no es elevada, ese 1,5 % de personas no diagnosticadas adecuadamente puede representar un número considerable de individuos, teniendo en cuenta que sería el total de la población adulta quienes serían objeto de la tamización.

La razón por la que se considera que utilizar el FINDRISC es costo-efectivo, es que la tamización debe realizarse periódicamente, de esa manera existe una alta probabilidad de que quienes no tienen la enfermedad y no fueron diagnosticados, sean detectados en la siguiente vez. Se espera que quienes no fueron diagnosticados se encuentren en estadios iniciales de la enfermedad y no alcancen a desarrollar complicaciones antes de ser detectados e iniciar tratamiento.

8.2. Limitaciones del estudio

Las limitaciones de este estudio se encuentran relacionadas con la falta de información clínica. No existe actualmente evidencia frente a las características operativas globales de los esquemas comparados en la presente EE. No obstante, se hizo uso de la mejor herramienta estadística disponible para obtener, a partir de las características operativas individuales, la especificidad y sensibilidad global.

Con relación a los costos, el no incluir la pérdida de productividad podría estar favoreciendo a las pruebas que requieren un mayor tiempo de permanencia de las personas en el centro médico. El valor estimado de esas dos horas, incluso empleando el salario mínimo, es elevado al incluir a toda la población adulta.

Dados los mecanismos de detección de las pruebas, la prueba de hemoglobina detecta casos que la prueba de tolerancia oral no, y, debido a que la TTOG es considerada el patrón de oro, éstos son catalogados como falsos positivos, lo que configura un sesgo a favor de la TTOG. No obstante, el número de falsos positivos no es lo suficientemente alto como para que un refinamiento, que busque eliminar el sesgo, mejore la efectividad al punto de hacer costo-efectivos a los esquemas que incluyen la HbA1c, en especial porque la diferencia en los costos se mantendría, la HbA1c es aproximadamente tres veces más costosa que la TTOG.

8.3. Futuras investigaciones

Es importante evaluar si los pacientes que son detectados por la prueba Hb1Ac, y no con la TTOG, poseen un perfil diferente que involucre una mayor probabilidad de desarrollar complicaciones en un horizonte muy corto si no son tratados.

Finalmente, al tratarse de pruebas de tamización para el total de la población adulta, se requiere un análisis sobre la capacidad en infraestructura para realizar cualquiera de los esquemas posibles.

9. CONCLUSIONES

Dentro del SGSSS colombiano, la mejor estrategia de tamización-diagnóstico de la diabetes *mellitus* tipo 2, en términos de la relación costos y beneficios, corresponde al uso del cuestionario FINDRISC, seguido de la prueba de glucosa en ayunas para quienes presenten un riesgo alto de tener o desarrollar la enfermedad, más el test de tolerancia oral a la glucosa como prueba confirmatoria en los casos que la glucosa en ayunas no sea concluyente.

10. REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud y protección social. Guía Metodológica para la elaboración de Guías Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá D.C.: Ministerio de salud y protección social; 2014.
2. Federación Internacional de Diabetes (IDF),. ATLAS de la DIABETES de la FID. 2013;6^a. Available from: www.idf.org/diabetesatlas
3. WHO | Diabetes [Internet]. WHO. [cited 2014 Jun 26]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
4. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. 2010; Available from: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_full_en.pdf?ua=1
5. Carrillo C, Cerda AP. Genética de la Diabetes *Mellitus* tipo 2. *Investig En Salud*. 2001;150(99):27–34.
6. Crespo Valdés N, Rosales González E, González Fernández R, Crespo Mojena N, de Dios Hernández Beguiristain J. Caracterización de la diabetes *mellitus*. *Rev Cuba Med Gen Integral*. 2003 Aug;19(4):0–0.
7. Waugh N, Scotland G, McNamee P, Gillett M, Brennan A, Goyder E, et al. Screening for type 2 diabetes: literature review and economic modelling. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2007 May;11(17):iii – iv, ix – xi, 1–125.
8. De Vries F, Denig P, Visser S, Hak E, Postma M. Cost-Effectiveness of Statins for Primary Prevention in Patients Newly Diagnosed with Type 2 Diabetes in The Netherlands. *Value Health*. 2014;17:223–30.
9. Standards of Medical Care in Diabetes--2013. *Diabetes Care*. 2013 Jan;36(Suppl 1):S11–66.
10. Barcelo A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ*. 2003;81(1):19–27.
11. Aschner P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. Bogotá D.C.: Avances en diabetología; 2010. p. 95–100.
12. Vecino–Ortiz AI, Trujillo AJ, Ruiz F. Undetected diabetes in Colombia. *Int J Public Policy*. 2012 Jan 1;8(4):362–73.
13. King H, Aubert RE, Herman WH. Global Burden of Diabetes, 1995–2025: Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998 Sep 1;21(9):1414–31.

14. Zhang L, Zhang Z, Zhang Y, Hu G, Chen L. Evaluation of Finnish Diabetes Risk Score in Screening Undiagnosed Diabetes and Prediabetes among US Adults by Gender and Race: NHANES 1999-2010. *PloS One*. 2014;9(5):e97865.
15. Shirasaya K, Miyakawa M, Yoshida K, Takahashi E, Shimada N, Kondo T. Economic evaluation of alternative indicators for screening for diabetes *mellitus*. *Prev Med*. 1999 Aug;29(2):79-86.
16. Hoerger TJ, Harris R, Hicks KA, Donahue K, Sorensen S, Engelgau M. Screening for type 2 diabetes *mellitus*: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 2004 May 4;140(9):689-99.
17. Icks A, Rathmann W, Haastert B, John J, Löwel H, Holle R, et al. Cost-effectiveness of type 2 diabetes screening: results from recently published studies. *Gesundheitswesen Bundesverb Ärzte Öffentl Gesundheitsdienstes Ger*. 2005 Aug;67 Suppl 1:S167-71.
18. Zhang L, Zhang Z, Zhang Y, Hu G, Chen L. Evaluation of Finnish Diabetes Risk Score in screening undiagnosed diabetes and prediabetes among U.S. adults by gender and race: NHANES 1999-2010. *PloS One*. 2014 Jan;9(5):e97865.
19. Committee TIE. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jan 7;32(7):1327-34.
20. Icks A, Haastert B, Gandjour A, John J, Löwel H, Holle R, et al. Cost-effectiveness analysis of different screening procedures for type 2 diabetes: the KORA Survey 2000. *Diabetes Care*. 2004 Sep;27(9):2120-8.
21. Haynes RB, McKibbin KA, Wilczynski NL, Walter SD, Werre SR, Haynes RB, McKibbin KA, Wilczynski NL, Walter SD, Werre SR, Hedges Team. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. *BMJ*. 2005 May 21;330(7501):1179.
22. The cost-effectiveness of screening for type 2 diabetes. CDC Diabetes Cost-Effectiveness Study Group, Centers for Disease Control and Prevention. *JAMA J Am Med Assoc*. 1998 Nov 25;280(20):1757-63.
23. Howard K, White S, Salkeld G, McDonald S, Craig JC, Chadban S, et al. Cost-effectiveness of screening and optimal management for diabetes, hypertension, and chronic kidney disease: a modeled analysis. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2010 Apr;13(2):196-208.
24. Ali NS, Khuwaja AK. Cost effectiveness of screening of all newly recruited employees for diabetes at a tertiary care hospital. *J Ayub Med Coll Abbottabad JAMC*. 2007 Jun;19(2):23-5.

25. Chamnan P, Simmons RK, Khaw KT, Wareham NJ, Griffin SJ. Estimating the potential population impact of stepwise screening strategies for identifying and treating individuals at high risk of Type 2 diabetes: a modelling study. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2012 Jul;29(7):893–904.
26. Chatterjee R, Narayan KMV, Lipscomb J, Phillips LS. Screening adults for pre-diabetes and diabetes may be cost-saving. *Diabetes Care.* 2010 Jul;33(7):1484–90.
27. Chen L, Magliano DJ, Balkau B, Wolfe R, Brown L, Tonkin AM, et al. Maximizing efficiency and cost-effectiveness of Type 2 diabetes screening: the AusDiab study. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2011 Apr;28(4):414–23.
28. Chen TH, Yen MF, Tung TH. A computer simulation model for cost-effectiveness analysis of mass screening for Type 2 diabetes *mellitus*. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001 Nov;54 Suppl 1:S37–42.
29. Dalsgaard E-M, Christensen JO, Skriver MV, Borch-Johnsen K, Lauritzen T, Sandbaek A. Comparison of different stepwise screening strategies for type 2 diabetes: Finding from Danish general practice, Addition-DK. *Prim Care Diabetes.* 2010 Dec;4(4):223–9.
30. Kahn R, Alperin P, Eddy D, Borch-Johnsen K, Buse J, Feigelman J, et al. Age at initiation and frequency of screening to detect type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *Lancet.* 2010 Apr 17;375(9723):1365–74.
31. Khunti K, Gillies CL, Taub NA, Mostafa SA, Hiles SL, Abrams KR, et al. A comparison of cost per case detected of screening strategies for Type 2 diabetes and impaired glucose regulation: modelling study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012 Sep;97(3):505–13.
32. Mohan V, Goldhaber-Fiebert JD, Radha V, Gokulakrishnan K. Screening with OGTT alone or in combination with the Indian diabetes risk score or genotyping of TCF7L2 to detect undiagnosed type 2 diabetes in Asian Indians. *Indian J Med Res.* 2011 Mar;133:294–9.
33. Mortaz S, Wessman C, Duncan R, Gray R, Badawi A. Impact of screening and early detection of impaired fasting glucose tolerance and type 2 diabetes in Canada: a Markov model simulation. *Clin Outcomes Res CEOR.* 2012;4:91–7.
34. Raikou M, McGuire A. The economics of screening and treatment in type 2 diabetes *mellitus*. *Pharmacoeconomics.* 2003;21(8):543–64.
35. Schaufler TM, Wolff M. Cost effectiveness of preventive screening programmes for type 2 diabetes *mellitus* in Germany. *Appl Health Econ Health Policy.* 2010;8(3):191–202.

36. Zhang Y, Sun J, Pang Z, Gao W, Sintonen H, Kapur A, et al. Evaluation of two screening methods for undiagnosed diabetes in China: an cost-effectiveness study. *Prim Care Diabetes*. 2013 Dec;7(4):275–82.
37. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Goldenberg R, Punthakee Z. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Can J Diabetes*. 2013 Apr;37 Suppl 1:S8–11.
38. Aschner Pablo, Nieto Ramfis, Marin Alejandro, Rios Martha. Evaluation of the Findrisk score as a screening tool for people with impaired glucose regulation using modified score points for waist circumference according to the validated Latin America cutoff values for abdominal obesity. *Minerva Endocrinologica*. 2012;37(4).
39. World Health Organization. HbA1c in the diagnosis of type 2 diabetes : a systematic review Introduction. 2006;(Who):1–27.
40. Xu N, Wu H, Li D, Wang J. Diagnostic accuracy of glycated hemoglobin compared with oral glucose tolerance test for diagnosing diabetes *mellitus* in Chinese adults: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 May 9;
41. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
42. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Nov;48(5):643–8.
43. Simmons RK, Echouffo-Tcheugui JB, Sharp SJ, Sargeant LA, Williams KM, Prevost AT, et al. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Nov 17;380(9855):1741–8.
44. Tankova T, Chakarova N, Atanassova I, Dakovska L. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score as a screening tool for impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and undetected diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Apr;92(1):46–52.
45. Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ, et al. Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes. Diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care*. 1997 May;20(5):785–91.
46. Gallardo T V, Avila A A, Unuane M N, Codner E. Glicemia de ayuno versus prueba de tolerancia oral a la glucosa en la detección de intolerancia a la glucosa en niños y adolescentes obesos. *Rev Médica Chile*. 2006 Sep;134(9):1146–52.

47. Pachón A. Proyecciones municipales 2006-2020 [Internet]. 2008. Available from: http://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/proyepobla06_20/MProyeccionesMunicipalesedadsexo.pdf

11. ANEXOS

Anexo 1. Herramienta 4-E. Formato estándar para reportar el marco de la EE

| |
|---|
| Define y justifica la perspectiva |
| La evaluación económica se realizó bajo la perspectiva del SGSSS o tercero pagador dada la escasa disponibilidad de información confiable para abordar una perspectiva social y dado que el horizonte de tiempo de los esquemas de tamización es corto. |
| Define grupos y subgrupos de pacientes y justifique su elección |
| La población a evaluar son adultos mayores de 18 años que residen en Colombia, ya que es la edad de inicio para tamización en los estudios clínicos de los que se obtuvo la efectividad. |
| Define el ámbito de atención |
| Atención primaria – Consulta medicina general y pruebas de laboratorio de ámbito hospitalario. |
| Define horizonte temporal y justifica su elección |
| Duración de los esquemas durante la aplicación de la prueba en el sitio de atención. |
| Define alcance de las comparaciones, tipo de EE y justifica su elección |
| El estudio es de nivel meso, dado que está orientado a guiar las decisiones del SGSS, en cuanto a la determinación de esquemas de tamización y diagnóstico de DM2. Puesto que los resultados se encuentran en términos de casos correctamente diagnósticas que corresponden a unidades clínicas naturales, la EE es de tipo costo-efectividad. |
| Define desenlaces |
| Casos correctamente diagnosticados |
| Define y describe las alternativas de tratamiento o intervención y justifica su elección o exclusión |
| Los esquemas de tamización y diagnóstico tenidos en cuenta se derivan de la evidencia clínica obtenida de las preguntas clínicas 1 y 2 de esta guía e incorporan las diferentes estrategias, la tamización se hará mediante la estratificación del riesgo por medio del cuestionario FINDRISC combinado con el diagnóstico por medio de los diferentes test de glucosa, este comparado con no realizar una estratificación del riesgo sino inicialmente realizar el test de glucosa. Los esquemas que fueron sujetos de esta evaluación son: <i>Esquema 1:</i> cuestionario de FINDRISC con glucemia en ayunas y prueba de TTOG. <i>Esquema 2:</i> cuestionario de FINDRISC con glucemia en ayunas y prueba de HbA1c. <i>Esquema 3:</i> glucemia en ayunas y prueba de TTOG. <i>Esquema 4:</i> glucemia en ayunas y prueba de HbA1c. |

Anexo 2. Herramienta 5-E. Revisión de la literatura sobre la EE

| Año | País | Ámbito de | Población de estudio | Perspectiva | Horizonte temporal | Intervención | Comparador (es) | Tipo de estudio EE | Efectos salud | Costos | Fuente datos desenlace | Resultados | Conclusiones | Fuentes de financiación |
|------|----------------|--------------|-------------------------------------|-----------------|---------------------|---|-------------------------|-------------------------------|---|--|--|---|---|-------------------------|
| 1998 | Estados Unidos | Hospitalario | Personas mayores de 25 años | Tercero Pagador | Expectativa de vida | Detección y tratamiento temprano de la diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 | Práctica clínica actual | Análisis de costo-efectividad | Se miden en año de vida ajustado por calidad (AVAC) | Costos se descontaron al 3 % y se expresan en dólares de 1995 | Los datos fueron obtenidos a partir de ensayos clínicos, estudios epidemiológicos y encuestas de población | El costo incremental de la tamización oportuna en mayores de 25 años, se estima en 236,449 dólares por año de vida ganado | El diagnóstico temprano y el tratamiento mediante una tamización oportuna de la diabetes tipo 2 pueden reducir la incidencia de por vida de complicaciones microvasculares y resultar en ganancias AVAC | No data |
| 2010 | Australia | Hospitalario | Personas entre 50 a 69 años de edad | Tercero Pagador | Expectativa de vida | 1) Manejo intensivo 2) Detección temprana y el tratamiento intensivo de la diabetes, la hipertensión | Práctica clínica actual | Análisis de costo-efectividad | Se miden en año de vida ajustado por calidad (AVAC) | Costos se descontaron al 5 % y se expresan en dólares australianos de 2008 | Metaanálisis publicados y datos de ensayos clínicos controlados aleatorios | El tratamiento intensivo de la diabetes mal controlada es una estrategia dominante comparado con la práctica habitual | La combinación de estrategias de tamización en atención primaria de entre personas de 50 a 69 años de edad para la proteinuria, la diabetes y la hipertensión, reducen la mortalidad. | Kidney Health Australia |

| Año | País | Ámbito de | Población de estudio | Perspectiva | Horizonte temporal | Intervención | Comparador (es) | Tipo de estudio EE | Efectos salud | Costos | Fuente datos desenlace | Resultados | Conclusiones | Fuentes de financiación |
|------|----------|--------------|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------|---------------------------|-----------------|---|---|-------------------------------------|--|---|--|---|
| 2004 | Alemania | Hospitalario | Personas entre 55 a 74 años de edad | Seguro obligatorio de salud | Un año | Estrategias de tamización | Entre ellas | Análisis de costo-efectividad | El número de verdaderos casos correctamente detectados de diabetes tipo 2 | Costos se expresan en euros de 2002 | Los datos provienen del estudio KORA (Investigación de Cooperativas de Salud en la Región de Augsburg) basado en una encuesta poblacional del año 2000 | HbA1c combinada con TTOG es más costosa pero también la más eficaz en el 54 % de los casos detectados | La estrategia de cribado más eficaz fue HbA1c combinar con TTOG debido a la alta participación. | Instituto Alemán de Investigación de la Diabetes del Ministerio de Salud de Alemania y por el Ministerio de Ciencia de Renania del Norte Westfalia.además por la Fundación Alemana de Diabetes. |
| 2005 | Alemania | Hospitalario | N/A | N/A | N/A | Estrategias de tamización | Entre ellas | Review de análisis de costo-efectividad | El número de verdaderos casos correctamente detectados de diabetes tipo 2 o año de vida ajustado por calidad (AVAC) | Costo de la tamización | Bases de datos electrónicas | Un análisis de costo-efectividad no puede determinar qué estrategias deben ser implementadas . La elección depende del objetivo del programa de tamización. | La detección temprana de la diabetes tipo 2 en particular la detección de ancianos dirigido hipertensos es una estrategia costo-efectiva | GSF, DDZ y la Fundación Alemana de Diabetes. |

| Año | País | Ámbito de | Población de estudio | Perspectiva | Horizonte temporal | Intervención | Comparador (es) | Tipo de estudio EE | Efectos salud | Costos | Fuente datos desenlace | Resultados | Conclusiones | Fuentes de financiación |
|------|---------------|--------------|--|-----------------|--------------------|--|---|---|---|------------------------|---|---|---|-------------------------|
| 2007 | Varios países | Hospitalario | Personas adultas | Tercero Pagador | N/A | Estrategias de tamización | Entre ellas | Review de análisis de costo-efectividad | El número de verdaderos casos correctamente detectados de diabetes tipo 2 o año de vida ajustado por calidad (AVAC) | Costo de la tamización | Bases de datos electrónicas | Aunque la prevalencia de la diabetes aumenta con la edad, el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular cae, lo cual reduce los beneficios de la detección. | La detección de la diabetes no diagnosticada es importante aunque la reducción que se puede dar por el manejo en las enfermedades cardiovasculares ha hecho que pierda un poco de relevancia. | No data |
| 2007 | Pakistán | Hospitalario | La edad promedio de los sujetos del estudio fue de 25,3 ± 4,7 años | No data | 5 meses | Tamizar diabetes en todos los nuevos empleados | Tamizar diabetes a todos los nuevos empleados con alto riesgo | Análisis de costo-efectividad | El número de verdaderos casos detectados | No data | De historias clínicas de empleados de un hospital de tercer nivel | La recomendación de una tamización universal de la diabetes no representa un buen uso de los recursos y tal vez no sea rentable. | La costo-efectividad de la tamización de la diabetes en sujetos de alto riesgo puede llegar a ser costo efectiva en comparación con la tamización universal. | No data |

| Año | País | Ámbito de | Población de estudio | Perspectiva | Horizonte temporal | Intervención | Comparador (es) | Tipo de estudio EE | Efectos salud | Costos | Fuente datos desenlace | Resultados | Conclusiones | Fuentes de financiación |
|------|-------------|--------------|-------------------------------------|-----------------|--------------------|-------------------------------------|-----------------|---------------------|---|--------|---|--|--|--|
| 2012 | Reino Unido | Hospitalario | Personas entre 40 a 74 años de edad | Tercero Pagador | 3 años | Estrategias de tamización por pasos | Entre ellas | Análisis de impacto | El número de verdaderos casos correctamente detectados de diabetes tipo 2 | N/A | De 5910 participantes en la Investigación Prospectiva Europea del Cáncer (EPIC) - Norfolk | En comparación realizar una prueba de diagnóstico a la población en general, un criterio de selección por etapas usando datos habituales sencillos, como los índices antropométricos de edad y podría prevenir un número ligeramente el número de los nuevos casos de diabetes tipo 2. | En comparación con la tamización universal, primero una la estratificación del riesgo seguida por una HbA1c detecta mejor los casos. | Consejo de Investigación Médica y del Programa de investigación de Cáncer en Reino Unido y la Unión Europea. |

| Año | País | Ámbito de | Población de estudio | Perspectiva | Horizonte temporal | Intervención | Comparador (es) | Tipo de estudio EE | Efectos salud | Costos | Fuente datos desenlace | Resultados | Conclusiones | Fuentes de financiación |
|------|----------------|----------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------|---------------------------|-----------------|------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|---|--|--|
| 2010 | Estados Unidos | Hospitalario y ambulatorio | Población adulta | Tercero Pagador y social | 3 años | Estrategias de tamización | No tamización | Minimización de costos | El número de casos y complicaciones | Costos se expresan en dólares de 2007 | Ensayo clínico | Bajo supuestos, costos proyectados del sistema de salud para la detección y el tratamiento con metformina o modificación del estilo de vida sería menor que los costes de no realizar ningún tipo de detección temprana | La tamización parece ser un estrategia costo-ahorradora en comparación con no hacerlo desde la perspectiva del sistema de salud, y costo-neutral desde una perspectiva social. | Instituto Nacional de Salud, Centro Nacional de Recursos para investigación y VA Servicios de Salud de Investigación y Fomento de Estados Unidos |

| Año | País | Ámbito de | Población de estudio | Perspectiva | Horizonte temporal | Intervención | Comparador (es) | Tipo de estudio EE | Efectos salud | Costos | Fuente datos desenlace | Resultados | Conclusiones | Fuentes de financiación |
|------|-----------|--------------|--|-----------------|---------------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------------|---|---|--|--|--|---|
| 2010 | Australia | Hospitalario | Población adulta con factores de alto riesgo | Tercero Pagador | 5 años | Estrategias de tamización | Entre ellas | Análisis de costo-efectividad | El número de verdaderos casos correctamente detectados de diabetes tipo 2 | Costos se expresan en dólares australianos de 2009 | Encuesta poblacional | De las cuatro estrategias de tamización, el uso de la AUSDRISK1 presentó la mayor sensibilidad. | Auto-evaluarse como primera escala de riesgo de la diabetes, seguida de una prueba de glucosa, maximiza el número de casos diagnosticados tipo 2 y de personas con alto riesgo de desarrollar diabetes en el futuro. | La beca Australiana de Posgrados y Consejo Superior de Investigaciones Científicas y medicina (NHMRC) por la subvención del proyecto J.E.S. |
| 2001 | Taiwán | Hospitalario | Población mayor de 30 años | Tercero Pagador | Expectativa de vida | Dos estrategias de tamización | No tamización | Análisis de costo-efectividad | Se miden en año de vida ajustado por calidad (AVAC) y en la reducción de las complicaciones | Costos se asocian a la tamización, tratamiento de control y de las complicaciones | Metaanálisis publicados y datos de ensayos clínicos controlados aleatorios | Los costos incrementales para régimen bienal de tamización se estimaron en \$ 26 750 por año de vida ganado. | El tamización poblacional para DM tipo 2, sobre todo en los sujetos más jóvenes es una estrategia costo-efectiva | No data |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|------|-----------|--------------|-------------------------------|-----------------|--------|---------------------------|-------------|-------------------------------|---|-----------------------------|--------------------------|---|---|--|
| 2010 | Dinamarca | Hospitalario | Población mayor de 40-69 años | Tercero Pagador | 5 años | Estrategias de tamización | Entre ellas | Análisis de costo-efectividad | El número de verdaderos casos correctamente detectados de diabetes tipo 2 | Costos se expresan en euros | Simulaciones y encuestas | El enfoque de tamización por medio del envío de cuestionario identificó 0,8 % de la población objetivo con DM2, seguido de las otras estrategias, a un costo de 1058 Euros. | La tamización oportuna identifica el mismo número de casos con diabetes pero el de tamización enviando el test por correo resulta ser el método con menores costos. | Servicios Nacionales de Salud de los condados de Copenhague, Aarhus, Ringkøbing, Ribe y del Sur de Jutlandia, junto con la Fundación de Investigación Danés de Medicina General, Centro Danés de Evaluación y Evaluación de Tecnologías de Salud, el Fondo de la diabetes de la Junta Nacional de Salud, la Investigación Médica Danesa Consejo, la Fundación de Investigación de la Universidad de Aarhus y la Fundación Novo Nordisk. El estudio recibió subvenciones de Novo Nordisk AS, Novo Nordisk |
|------|-----------|--------------|-------------------------------|-----------------|--------|---------------------------|-------------|-------------------------------|---|-----------------------------|--------------------------|---|---|--|

| Año | País | Ámbito de | Población de estudio | Perspectiva | Horizonte temporal | Intervención | Comparador (es) | Tipo de estudio EE | Efectos salud | Costos | Fuente datos desenlace | Resultados | Conclusiones | Fuentes de financiación |
|------|----------------|--------------|----------------------|-----------------|---------------------|------------------------------------|---|-------------------------------|---|---|--|--|---|---|
| 2004 | Estados Unidos | Hospitalario | Población general | Tercero Pagador | Expectativa de vida | Estrategia de tamización universal | Estrategia de tamización a una población objetivo | Análisis de costo-efectividad | Se miden en año de vida ajustado por calidad (AVAC) | Costos se descontaron al 3 % y se expresan en dólares de 1997 | Estudios previos: United Kingdom Prospective Diabetes Study y Hypertension Optimal Treatment trial | En todas las edades, costo-efectividad incremental era mayor para la tamización dirigida a personas con hipertensión que la tamización universal | La tamización de diabetes con hipertensión es más rentable que la tamización universal. | Scandinavia AB, Astra Dinamarca, Dinamarca Pfizer, GlaxoSmithKline Pharma Dinamarca, Servier Denmark A/S y HemoCue Denmark A/S. Agencia para la Investigación y Calidad de Salud y al Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades |

| Año | País | Ámbito de | Población de estudio | Perspectiva | Horizonte temporal | Intervención | Comparador (es) | Tipo de estudio EE | Efectos salud | Costos | Fuente datos desenlace | Resultados | Conclusiones | Fuentes de financiación |
|------|----------------|--------------|-------------------------------------|-----------------|--------------------|---------------------------|-----------------|-------------------------------|---|--|----------------------------------|---|--|--|
| 2010 | Estados Unidos | Hospitalario | Población mayor de 30 años | Tercero Pagador | 5 años | Estrategias de tamización | No tamización | Análisis de costo-efectividad | Se miden en año de vida ajustado por calidad (AVAC) | Costos se expresan en dólares | Simulaciones | Entre las estrategias de tamización los costos por AVAC se estiman en US\$ 10 500 en promedio, los costos aumentan de acuerdo a la edad de inicio de la tamización. | La tamización de la diabetes tipo 2 es costo-efectiva cuando se inicia entre las edades de 30 y 45 años, y la detección se debe repetir cada 3-5 años. | Novo Nordisk, Bayer HealthCare y Pfizer. |
| 2012 | Reino Unido | Hospitalario | Personas entre 40 a 75 años de edad | Tercero Pagador | 5 años | Estrategias de tamización | Entre ellas | Minimización de costos | El número de verdaderos casos correctamente detectados de diabetes tipo 2 | Costos se expresan en euros y en libras esterlinas | Estudio poblacional y simulación | Los costos estimados de las estrategias variaron desde £ 457 a £ 1639 produciendo sensibilidades que oscilan desde 67,1 hasta 82,4 %. | La detección de una población con una herramienta de estratificación de riesgo seguida de un análisis de examen de sangre es el método más costo-efectivo en detección de la diabetes y de niveles anormales de glucosa. | Departamento de Salud de ese país. |

| Año | País | Ámbito de | Población de estudio | Perspectiva | Horizonte temporal | Intervención | Comparador (es) | Tipo de estudio EE | Efectos salud | Costos | Fuente datos desenlace | Resultados | Conclusiones | Fuentes de financiación |
|------|----------------|--------------|----------------------------|-----------------|--------------------|------------------------------------|---|---|---|--|--|---|--|--|
| 2011 | India | Hospitalario | Población mayor de 20 años | Tercero Pagador | No data | Estrategias de tamización con TTOG | Combinaciones con la puntuación de riesgo de la diabetes de la India o el genotipo de TCF7L2. | Análisis de costo-efectividad | Casos detectados de diabetes tipo 2 | Costos se expresan en rupias | Estudio poblacional | La tamización universal por medio de una puntuación de riesgo de la diabetes es más eficaz y menos costoso realizar combinaciones con el genotipo de TCF7L2 o TTOG. | La tamización de la población mediante la puntuación de riesgo de la diabetes es una estrategia dominante. | Departamento de Biotecnología de New Delhi |
| 2012 | Canadá | Hospitalario | Población mayor de 40 años | Tercero Pagador | 10 años | Estrategias de tamización | No tamización | Análisis de costo-efectividad | Se miden en año de vida ajustado por calidad (AVAC) | Costos se expresan en dólares canadienses del 2010 y se ajustaron por inflación. | Metaanálisis publicados y datos de ensayos clínicos controlados aleatorios | Los costos para cada AVAC ganado eran \$ 2281 para la tamización convencional en comparación con \$ 2890 para no hacerlo. | La tamización convencional es una estrategia costo-efectiva dado el aumento de los costos de las complicaciones causadas por no tamizar. | Agencia de Salud Pública de Canadá |
| 2003 | Estados Unidos | Hospitalario | N/A | N/A | N/A | Estrategias de tamización | No tamización y entre ellas | Review de análisis de costo-efectividad | N/A | N/A | Estudios económicos publicados | Dada la variedad de las pruebas sobre la tamización de la diabetes tipo 2 se requiere un análisis económico concluyente. | La prevención primaria de la diabetes tipo 2 es una estrategia costo-efectiva especialmente en los grupos de alto riesgo | No data |

| Año | País | Ámbito de | Población de estudio | Perspectiva | Horizonte temporal | Intervención | Comparador (es) | Tipo de estudio EE | Efectos salud | Costos | Fuente datos desenlace | Resultados | Conclusiones | Fuentes de financiación |
|------|----------|--------------|-------------------------------------|----------------------|--------------------|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---|--------------------------------------|---|--|---|-------------------------|
| 2010 | Alemania | Hospitalario | No data | Tercero Pagador | No data | Programa de tamización | Práctica clínica actual | Análisis de costo-efectividad | Se miden en año de vida ajustado por calidad (AVAC) | Costos se expresan en Euros del 2006 | Metaanálisis publicados y datos de ensayos clínicos controlados aleatorios | Los programas de tamización de la diabetes tipo 2 es costo-efectivo en la población en general mientras se haga con las especificaciones descritas y sería costo-ahorradora en el subgrupo diagnosticado con pre-diabetes para posteriormente ser tratado de forma preventiva. | La detección temprana y la prevención de la enfermedad es una estrategia costo-efectiva en el largo plazo | No data |
| 1999 | Japón | Hospitalario | Personas entre 26 a 80 años de edad | Persona que compra y | 1 año | Estrategias de tamización por pasos | Entre ellas | Análisis de costo-efectividad | El número de verdaderos casos correctamente detectados de diabetes tipo 2 | Costos se expresan en yenes de 1997 | Metaanálisis publicados, datos de ensayos clínicos controlados aleatorios y de simulaciones | Indicaron los puntos de equilibrio en la relación costo-efectividad de las estrategias con el fin de generalizar los resultados. | La tamización por medio de la fructosamina es la estrategia más costo efectiva en el Japón | No data |

| Año | País | Ámbito de | Población de estudio | Perspectiva | Horizonte temporal | Intervención | Comparador (es) | Tipo de estudio EE | Efectos salud | Costos | Fuente datos desenlace | Resultados | Conclusiones | Fuentes de financiación |
|------|-------|--------------|--|-------------|--------------------|--|--|-------------------------------|---|---|---|--|---|--|
| 2013 | China | Hospitalario | Personas cuya edad promedio fue de 50 años | Social | 4 años | Método de tamización por medio del glucosa en ayunas | Test de estratificación del riesgo DRS | Análisis de costo-efectividad | El número detectados de diabetes tipo 2 | Costos se expresan en yuan de 2007/2008 | Estudios poblacionales de corte transversal | Ninguna estrategia es dominante es decir más eficaz y menos costosa, por lo tanto la escogencia dependerá de propósito del programa. | Como primera línea para la tamización de diabetes debe ser la glucosa en ayunas | Oficina Municipal de Salud, y Municipal Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Qingdao, y de Salud local Bureauand CDC en Huangdao, Jiaonan, Shinan, Shibe, Jimo y Sifangdistricts. |

Anexo 3. Herramienta 6-E. Lista de chequeo del British Medical Journal descrito por Drummond 1996 de la EE

| ASPECTO A EVALUAR | No se mencionan los autores (1998) | | Howard K, (2010) | | Icks A, (2004) | | Waugh N, (2007) | | Chamnan P, (2012) | | Chatterje e R, (2010) | | Chen L, (2010) | | Chen T.H, (2001) | |
|--|------------------------------------|-----|------------------|-----|----------------|-----|-----------------|-----|-------------------|-----|-----------------------|-----|----------------|----|------------------|-----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| Diseño del estudio | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se definió una pregunta de investigación? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se definió la importancia de la pregunta económica de investigación? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿La perspectiva está claramente establecida y justificada? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se justificó la elección de alternativas que han sido comparadas? | | X | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se describió claramente las alternativas a ser comparadas? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿El tipo de evaluación económica usada fue establecida? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se justificó el uso de un tipo de evaluación acorde a la pregunta de investigación? | | X | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Recolección de datos | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se establecieron las fuentes de los estimados de efectividad? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se aportaron detalles del diseño del estudio y los resultados de efectividad (si es basada en un solo estudio)? | | N/A | | N/A | | N/A | | N/A | | N/A | | N/A | X | | | N/A |

| ASPECTO A EVALUAR | No se mencionan los autores (1998) | | Howard K, (2010) | | Icks A, (2004) | | Waugh N, (2007) | | Chamnan P, (2012) | | Chatterje e R, (2010) | | Chen L, (2010) | | Chen T.H, (2001) | |
|---|------------------------------------|----|------------------|----|----------------|----|-----------------|----|-------------------|----|-----------------------|----|----------------|----|------------------|----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| ¿Se aportaron detalles de los métodos de síntesis o metaanálisis de los estimados de efectividad? | | X | X | | | X | X | | | X | X | | X | | X | |
| ¿Se definieron claramente los desenlaces primarios para la evaluación económica? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se definieron los métodos para valorar los estados de salud y otros beneficios? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se dieron detalles sobre las características de los sujetos a partir de los cuales se obtuvieron datos efectividad o utilidad? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Los cambios en productividad (si son incluidos) son reportados de forma separada? | | X | | X | | X | | X | | X | X | | | X | | X |
| ¿La relevancia de los cambios de productividad en la pregunta del estudio es discutida? | | X | | X | | X | | X | | X | X | | | X | | X |
| ¿Las cantidades de recursos son reportados por separado de sus costos unitarios? | X | | X | | X | | X | | | X | X | | | X | | X |
| ¿Se describieron los métodos para estimación de las cantidades y costos unitarios? | X | | X | | X | | X | | | X | X | | | X | | X |
| ¿La moneda y datos de precios son registrados? | X | | X | | X | | X | | | X | X | | | X | | X |
| ¿Se aportan detalles sobre ajustes por inflación o conversión de moneda? | | | | X | | X | X | | | X | | X | | X | | X |

| ASPECTO A EVALUAR | No se mencionan los autores (1998) | | Howard K, (2010) | | Icks A, (2004) | | Waugh N, (2007) | | Chamnan P, (2012) | | Chatterje e R, (2010) | | Chen L, (2010) | | Chen T.H, (2001) | |
|--|------------------------------------|----|------------------|-----|----------------|----|-----------------|-----|-------------------|-----|-----------------------|-----|----------------|-----|------------------|-----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| ¿Se aportan detalles del modelo usado? | | | X | | | X | X | | | X | X | | X | | X | |
| ¿Se justificó la elección del modelo usado y los parámetros claves? | | | X | | | X | X | | X | | X | | X | | X | |
| Análisis e interpretación de resultados | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se definió el tiempo de horizonte de costos y beneficios? | X | | X | | X | | | X | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se estableció una tasa de descuento? | X | | X | | | X | X | | | X | | X | | X | X | |
| ¿Se justificó la elección de la tasa de descuento? | X | | X | | | | X | | | N/A | | N/A | | N/A | | X |
| En caso de no haberse descontado, ¿se aportó algún tipo de justificación? | | X | | N/A | X | | | N/A | | X | | X | | X | | N/A |
| ¿Se aportaron datos de pruebas estadísticas e intervalos de confianza para datos estocásticos? | | X | X | | X | | X | | X | | | | X | | | |
| ¿Se realizó análisis de sensibilidad? | X | | | | X | | X | | | X | | X | | X | | |
| ¿Se justificó la elección de las variables sometidas al análisis de sensibilidad? | X | | X | | | X | X | | | X | | | X | X | | |
| ¿Se definieron los rangos de las variables sometidas al análisis de sensibilidad? | | X | X | | X | | | X | | X | | | X | X | | |
| ¿Las alternativas relevantes fueron comparadas? | X | | X | | X | | X | | X | | | X | | X | | X |

| ASPECTO A EVALUAR | No se mencionan los autores (1998) | | Howard K, (2010) | | Icks A, (2004) | | Waugh N, (2007) | | Chamnan P, (2012) | | Chatterje e R, (2010) | | Chen L, (2010) | | Chen T.H, (2001) | |
|---|------------------------------------|----|------------------|----|----------------|----|-----------------|----|-------------------|----|-----------------------|----|----------------|----|------------------|----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| ¿Se reportó el análisis incremental? | X | | X | | X | | X | | X | | | | X | X | | X |
| ¿Los desenlaces más importantes fueron presentados de forma agregada y desagregada? | X | | X | | X | | X | | X | | | X | | X | | X |
| ¿Se proporcionó respuesta a la pregunta? | X | | X | | X | | X | | X | | | X | | X | | X |
| ¿Se proporcionan las conclusiones acompañadas de las respectivas salvedades? | X | | X | | X | | X | | X | | | X | | X | | X |

| ASPECTO A EVALUAR | Dalsgaard E.-M, (2010) | | Hoerger TJ, (2004) | | Khunti K, (2012) | | Mohan V, (2011) | | Mortaz S, (2012) | | Shirasaya K, (1999) | | Zhang YL; (2013) | |
|---|------------------------|----|--------------------|----|------------------|----|-----------------|----|------------------|----|---------------------|----|------------------|----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| Diseño del estudio | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se definió una pregunta de investigación? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se definió la importancia de la pregunta económica de investigación? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿La perspectiva está claramente establecida y justificada? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se justificó la elección de alternativas que han sido comparadas? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se describió claramente las alternativas a ser comparadas? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |

| ASPECTO A EVALUAR | Dalsgaard E.- M, (2010) | | Hoerger TJ, (2004) | | Khunti K, (2012) | | Mohan V, (2011) | | Mortaz S, (2012) | | Shirasaya K, (1999) | | Zhang YL; (2013) | |
|---|----------------------------|----|-----------------------|-----|---------------------|-----|--------------------|----|---------------------|-----|------------------------|-----|---------------------|----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| ¿El tipo de evaluación económica usada fue establecida? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se justificó el uso de un tipo de evaluación acorde a la pregunta de investigación? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Recolección de datos | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se establecieron las fuentes de los estimados de efectividad? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se aportaron detalles del diseño del estudio y los resultados de efectividad (si es basada en un solo estudio)? | X | | | N/A | | N/A | X | | | N/A | | N/A | X | |
| ¿Se aportaron detalles de los métodos de síntesis o metaanálisis de los estimados de efectividad? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se definieron claramente los desenlaces primarios para la evaluación económica? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se definieron los métodos para valorar los estados de salud y otros beneficios? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se dieron detalles sobre las características de los sujetos a partir de los cuales se obtuvieron datos efectividad o utilidad? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Los cambios en productividad (si son incluidos) son reportados de forma separada? | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X |
| ¿La relevancia de los cambios de productividad en la pregunta del estudio es discutida? | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X |

| ASPECTO A EVALUAR | Dalsgaard E.-M, (2010) | | Hoerger TJ, (2004) | | Khunti K, (2012) | | Mohan V, (2011) | | Mortaz S, (2012) | | Shirasaya K, (1999) | | Zhang YL; (2013) | |
|--|------------------------|----|--------------------|----|------------------|-----|-----------------|----|------------------|-----|---------------------|-----|------------------|-----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| ¿Las cantidades de recursos son reportados por separado de sus costos unitarios? | | X | | X | | X | | X | | X | | X | X | |
| ¿Se describieron los métodos para estimación de las cantidades y costos unitarios? | | X | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿La moneda y datos de precios son registrados? | | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se aportan detalles sobre ajustes por inflación o conversión de moneda? | | | X | | X | | X | | X | | X | | | X |
| ¿Se aportan detalles del modelo usado? | | X | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se justificó la elección del modelo usado y los parámetros claves? | | X | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Análisis e interpretación de resultados | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se definió el tiempo de horizonte de costos y beneficios? | X | | X | | X | | | X | X | | X | | X | |
| ¿Se estableció una tasa de descuento? | | | X | | | X | X | | X | | | X | | X |
| ¿Se justificó la elección de la tasa de descuento? | | | N/A | | | X | N/A | | | X | | N/A | | N/A |
| En caso de no haberse descontado, ¿se aportó algún tipo de justificación? | | | X | | | N/A | X | | | N/A | | X | | X |
| ¿Se aportaron datos de pruebas estadísticas e intervalos de confianza para datos estocásticos? | X | | X | | X | | | X | | X | | X | | X |
| ¿Se realizó análisis de sensibilidad? | X | | X | | | X | | | X | | X | | X | |

| ASPECTO A EVALUAR | Dalsgaard E.- M, (2010) | | Hoerger TJ, (2004) | | Khunti K, (2012) | | Mohan V, (2011) | | Mortaz S, (2012) | | Shirasaya K, (1999) | | Zhang YL; (2013) | |
|---|----------------------------|----|-----------------------|----|---------------------|----|--------------------|----|---------------------|----|------------------------|----|---------------------|----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| ¿Se justificó la elección de las variables sometidas al análisis de sensibilidad? | X | | X | | | X | | X | X | | | X | | X |
| ¿Se definieron los rangos de las variables sometidas al análisis de sensibilidad? | X | | X | | | X | | X | | X | | X | | X |
| ¿Las alternativas relevantes fueron comparadas? | | X | | | X | | | X | X | | X | | X | |
| ¿Se reportó el análisis incremental? | | | X | | | X | | X | X | | | X | X | |
| ¿Los desenlaces más importantes fueron presentados de forma agregada y desagregada? | | X | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se proporcionó respuesta a la pregunta? | | X | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se proporcionan las conclusiones acompañadas de las respectivas salvedades? | | X | X | | X | | X | | X | | X | | X | |

Anexo 4. Herramienta 7-E. Lista de chequeo de Phillips para evaluación de modelos

| | No se mencionan los autores (1998) | | Howard K, (2010) | | Icks A, (2004) | | Waugh N, (2007) | | Chamnan P, (2012) | | Chen L, (2010) | | Dalsgaard E.-M, (2010) | |
|---|------------------------------------|----|------------------|----|----------------|----|-----------------|----|-------------------|----|----------------|----|------------------------|----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | |
| Problema de decisión | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se ha establecido claramente el problema de decisión? | X | | | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿El objetivo de la evaluación y del modelo especificado es consistente con el problema de decisión? | X | | | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se ha especificado el tomador de decisión principal a quien va dirigido el modelo? | X | | X | | X | | | X | X | | X | | X | |
| Perspectiva | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se ha establecido y justificado la perspectiva del modelo? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Son consistentes los inputs del modelo con la perspectiva establecida? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Son los desenlaces del modelo consistentes con la perspectiva y los objetivos de este? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Estructura | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Es consistente la estructura del modelo con la teoría de la condición de salud que está siendo evaluada? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |

| | No se mencionan los autores (1998) | | Howard K, (2010) | | Icks A, (2004) | | Waugh N, (2007) | | Chamnan P, (2012) | | Chen L, (2010) | | Dalsgaard E.-M, (2010) | |
|--|------------------------------------|----|------------------|-----|----------------|-----|-----------------|-----|-------------------|-----|----------------|----|------------------------|-----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Las fuentes de los datos usados para desarrollar el modelo han sido especificadas? | X | | X | | X | | X | | | | X | | X | |
| ¿Las relaciones causales dentro de la estructura del modelo han sido justificadas? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Estrategias y comparadores | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se ha definido claramente las opciones que se evaluarán? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se ha incluido todas las opciones posibles dentro de la evaluación? | | X | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se ha justificado la exclusión de alguna alternativa posible? | | X | | N/A | | N/A | | N/A | | N/A | | X | | N/A |
| Tipo de modelo | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se ha especificado el modelo? | X | | X | | | X | X | | X | | X | | X | |
| ¿El tipo de modelo usado es el adecuado para el problema? | X | | X | | | X | X | | | N/A | X | | X | |
| Horizonte temporal | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿El horizonte temporal usado es suficiente para reflejar todas las diferencias importantes entre las opciones? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se ha especificado y justificado claramente el horizonte temporal del modelo, la duración del tratamiento y la duración de los efectos del tratamiento? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |

| | No se mencionan los autores (1998) | | Howard K, (2010) | | Icks A, (2004) | | Waugh N, (2007) | | Chamnan P, (2012) | | Chen L, (2010) | | Dalsgaard E.-M, (2010) | |
|--|------------------------------------|-----|------------------|-----|----------------|-----|-----------------|----|-------------------|-----|----------------|----|------------------------|-----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | |
| Vías o estados de enfermedades | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Los estados o vías de la enfermedad reflejan el proceso biológico subyacente de la enfermedad y el impacto de las intervenciones? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Duración del ciclo | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Ha sido justificado y definido la longitud del ciclo? | | N/A | | N/A | | N/A | X | | | N/A | | | | N/A |
| Identificación de datos | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Los métodos para identificación de datos han sido transparentes y apropiados? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Ha sido justificado la elección del algún tipo particular de fuente de datos? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se ha puesto particular atención para identificar aquellos datos usados para los parámetros más importantes del modelo? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se ha evaluado adecuadamente la calidad de los datos? | | X | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| En caso de haber usado opinión de expertos, ¿los métodos han sido descritos y justificados? | | N/A | | X | | N/A | X | | X | | X | | | N/A |
| Modelamiento de datos | | | | | | | | | | | | | | |

| | No se mencionan los autores (1998) | | Howard K, (2010) | | Icks A, (2004) | | Waugh N, (2007) | | Chamnan P, (2012) | | Chen L, (2010) | | Dalsgaard E.-M, (2010) | |
|--|------------------------------------|-----|------------------|-----|----------------|-----|-----------------|----|-------------------|-----|----------------|----|------------------------|----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿La metodología de modelamiento de datos está basada y justificada por métodos epidemiológicos y estadísticos? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Datos de base | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿La elección de datos de base ha sido descrita y justificada? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Las probabilidades de transición han sido calculadas apropiadamente? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se han aplicado correcciones de mitad de ciclo tanto a costos como a desenlaces? | | N/A | | N/A | | N/A | X | | | N/A | X | | | X |
| En caso de no haber aplicado correcciones de mitad de ciclo, ¿se justificó su no uso? | | N/A | | N/A | | N/A | | X | | N/A | X | | | X |
| Efectos de tratamiento | | | | | | | | | | | | | | |
| Si se han obtenido datos de efecto de tratamiento de estudios clínicos, ¿estos se han sintetizado usando las técnicas adecuadas? | | X | | X | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Los métodos y supuestos usados para extrapolar resultados de corto plazo para desenlaces finales han sido documentados y justificados? ¿y los supuestos de las alternativas exploradas usando análisis de sensibilidad? | X | | X | | X | | X | | | X | X | | | X |
| ¿Los supuestos respecto al efecto continuado del tratamiento una vez que este ha finalizado han sido documentados y justificados usando un análisis de sensibilidad? | | X | X | | X | | X | | | X | X | | | X |

| | No se mencionan los autores (1998) | | Howard K, (2010) | | Icks A, (2004) | | Waugh N, (2007) | | Chamnan P, (2012) | | Chen L, (2010) | | Dalsgaard E.-M, (2010) | |
|--|------------------------------------|----|------------------|----|----------------|-----|-----------------|----|-------------------|-----|----------------|-----|------------------------|-----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | |
| Costos | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Los costos han sido descritos y justificados? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿La fuente de costos ha sido documentada? | | X | X | | X | | X | | | X | X | | X | |
| ¿La tasa de descuento ha sido documentada y justificada? | X | | X | | X | | X | | | X | | X | | X |
| Utilidades | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Los datos de utilidad han sido documentados apropiadamente? | X | | | X | | N/A | X | | | N/A | | N/A | | N/A |
| ¿Las fuentes de los datos de utilidad han sido documentadas? | | X | | X | | N/A | X | | | N/A | | N/A | | N/A |
| ¿Han sido descritos adecuadamente los métodos para obtener los datos de utilidad? | | X | | X | | N/A | X | | | N/A | | N/A | | N/A |
| Incorporación de datos | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Todos los datos del modelo han sido descritos y referenciados? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Los supuestos y la elección de datos han sido hechos explícitos y justificados? | | X | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿El proceso de incorporación de datos ha sido transparente? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| En caso de haber usado distribuciones para los parámetros, ¿estos han sido descritos y justificados? | | X | X | | X | | | X | | X | | N/A | | X |

| | No se mencionan los autores (1998) | | Howard K, (2010) | | Icks A, (2004) | | Waugh N, (2007) | | Chamnan P, (2012) | | Chen L, (2010) | | Dalsgaard E.-M, (2010) | |
|---|------------------------------------|----|------------------|----|----------------|----|-----------------|----|-------------------|----|----------------|----|------------------------|----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | |
| Evaluación de la incertidumbre | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se evaluó los cuatro tipos principales de incertidumbre: (metodológica, estructural, parámetros y heterogeneidad)? | | X | | X | | X | X | | | X | | X | | X |
| En caso de no haberse realizado, ¿se justificó su omisión? | | X | | X | | X | X | | | X | | X | | X |
| Incertidumbre metodológica | | | | | | | | | | | | | | |
| La incertidumbre metodológica ha sido manejada corriendo el modelo con supuestos metodológicos diferentes? | | X | X | | X | | X | | | X | X | | | X |
| Incertidumbre estructural | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se evaluó la incertidumbre estructural usando análisis de sensibilidad? | X | | X | | X | | X | | | X | X | | | X |
| Incertidumbre por heterogeneidad | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se evaluó la incertidumbre por heterogeneidad usando el modelo en subgrupos poblacionales diferentes? | X | | | X | | X | X | | | X | | X | | X |
| Incertidumbre de parámetros | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Los métodos para evaluar la incertidumbre de parámetros han sido apropiados? | X | | X | | X | | X | | | X | X | | | X |

| | No se mencionan los autores (1998) | | Howard K, (2010) | | Icks A, (2004) | | Waugh N, (2007) | | Chamnan P, (2012) | | Chen L, (2010) | | Dalsgaard E.-M, (2010) | |
|---|------------------------------------|----|------------------|----|----------------|----|-----------------|----|-------------------|----|----------------|----|------------------------|----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | |
| Si los parámetros fueron representados por estimaciones puntuales, los rangos usados en el análisis de sensibilidad han sido documentados y justificados? | | X | X | | X | | X | | | X | X | | | X |
| Consistencia interna | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Hay evidencia que la lógica matemática del modelo ha sido evaluada? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Consistencia externa | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Los resultados contra-intuitivos han sido explicados y justificados? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Si los resultados del modelo son comparados con datos independientes, ¿son las diferencias explicadas y justificadas? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Los resultados han sido comparados con los resultados de otros modelos y las similitudes o diferencias han sido justificadas? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |

| | Dalsgaard E.-M, (2010) (23) | | Hoerger TJ, (2004) (12) | | Khunti K, (2012) (25) | | Mohan V, (2011) (26) | | Mortaz S, (2012) (27) | | Shirasaya K, (1999) (11) | | Zhang YL; (2013) (30) | |
|---|-----------------------------|----|-------------------------|----|-----------------------|----|----------------------|----|-----------------------|----|--------------------------|----|-----------------------|----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | |
| Problema de decisión | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se ha establecido claramente el problema de decisión? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| ¿El objetivo de la evaluación y del modelo especificado es consistente con el problema de decisión? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| ¿Se ha especificado el tomador de decisión principal a quien va dirigido el modelo? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Perspectiva | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se ha establecido y justificado la perspectiva del modelo? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Son consistentes los inputs del modelo con la perspectiva establecida? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| ¿Son los desenlaces del modelo consistentes con la perspectiva y los objetivos de este? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| Estructura | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Es consistente la estructura del modelo con la teoría de la condición de salud que está siendo evaluada? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |

| | Dalsgaard E.-M, (2010) (23) | | Hoerger TJ, (2004) (12) | | Khunti K, (2012) (25) | | Mohan V, (2011) (26) | | Mortaz S, (2012) (27) | | Shirasaya K, (1999) (11) | | Zhang YL; (2013) (30) | |
|--|-----------------------------|-----|-------------------------|----|-----------------------|----|----------------------|----|-----------------------|-----|--------------------------|-----|-----------------------|-----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Las fuentes de los datos usados para desarrollar el modelo han sido especificadas? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| ¿Las relaciones causales dentro de la estructura del modelo han sido justificadas? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| Estrategias y comparadores | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se ha definido claramente las opciones que se evaluarán? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| ¿Se ha incluido todas las opciones posibles dentro de la evaluación? | X | | | X | X | | | | X | | X | | X | |
| ¿Se ha justificado la exclusión de alguna alternativa posible? | | N/A | | X | N/A | | | | | N/A | | N/A | | N/A |
| Tipo de modelo | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se ha especificado el modelo? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| ¿El tipo de modelo usado es el adecuado para el problema? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| Horizonte temporal | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿El horizonte temporal usado es suficiente para reflejar todas las diferencias importantes entre las opciones? | X | | X | | X | | | X | X | | X | | X | |

| | Dalsgaard E.-M, (2010) (23) | | Hoerger TJ, (2004) (12) | | Khunti K, (2012) (25) | | Mohan V, (2011) (26) | | Mortaz S, (2012) (27) | | Shirasaya K, (1999) (11) | | Zhang YL; (2013) (30) | |
|--|-----------------------------|-----|-------------------------|----|-----------------------|-----|----------------------|----|-----------------------|----|--------------------------|-----|-----------------------|-----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se ha especificado y justificado claramente el horizonte temporal del modelo, la duración del tratamiento y la duración de los efectos del tratamiento? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| Vías o estados de enfermedades | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Los estados o vías de la enfermedad reflejan el proceso biológico subyacente de la enfermedad y el impacto de las intervenciones? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| Duración del ciclo | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Ha sido justificado y definido la longitud del ciclo? | | N/A | X | | | N/A | | | X | | | N/A | | N/A |
| Identificación de datos | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Los métodos para identificación de datos han sido transparentes y apropiados? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| ¿Ha sido justificado la elección del algún tipo particular de fuente de datos? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| ¿Se ha puesto particular atención para identificar aquellos datos usados para los parámetros más importantes del modelo? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |

| | Dalsgaard E.-M, (2010) (23) | | Hoerger TJ, (2004) (12) | | Khunti K, (2012) (25) | | Mohan V, (2011) (26) | | Mortaz S, (2012) (27) | | Shirasaya K, (1999) (11) | | Zhang YL; (2013) (30) | |
|--|-----------------------------|-----|-------------------------|----|-----------------------|-----|----------------------|----|-----------------------|----|--------------------------|-----|-----------------------|-----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se ha evaluado adecuadamente la calidad de los datos? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| En caso de haber usado opinión de expertos, ¿los métodos han sido descritos y justificados? | | N/A | X | | | N/A | | | X | | X | | | X |
| Modelamiento de datos | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿La metodología de modelamiento de datos está basada y justificada por métodos epidemiológicos y estadísticos? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| Datos de base | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿La elección de datos de base ha sido descrita y justificada? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| ¿Las probabilidades de transición han sido calculadas apropiadamente? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| ¿Se han aplicado correcciones de mitad de ciclo tanto a costos como a desenlaces? | | X | | X | | N/A | | | | X | | N/A | | N/A |
| En caso de no haber aplicado correcciones de mitad de ciclo, ¿se justificó su no uso? | | X | | X | | N/A | | | | X | | N/A | | N/A |
| Efectos de tratamiento | | | | | | | | | | | | | | |

| | Dalsgaard E.-M, (2010) (23) | | Hoerger TJ, (2004) (12) | | Khunti K, (2012) (25) | | Mohan V, (2011) (26) | | Mortaz S, (2012) (27) | | Shirasaya K, (1999) (11) | | Zhang YL; (2013) (30) | |
|--|-----------------------------|-----|-------------------------|----|-----------------------|-----|----------------------|-----|-----------------------|----|--------------------------|-----|-----------------------|-----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | |
| Si se han obtenido datos de efecto de tratamiento de estudios clínicos, ¿estos se han sintetizado usando las técnicas adecuadas? | X | | X | | | X | | | X | | X | | X | |
| ¿Los métodos y supuestos usados para extrapolar resultados de corto plazo para desenlaces finales han sido documentados y justificados? ¿y los supuestos de las alternativas exploradas usando análisis de sensibilidad? | | X | X | | | X | | | X | | X | | | X |
| ¿Los supuestos respecto al efecto continuado del tratamiento una vez que este ha finalizado han sido documentados y justificados usando un análisis de sensibilidad? | | X | X | | | X | | | X | | X | | X | |
| Costos | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Los costos han sido descritos y justificados? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| ¿La fuente de costos ha sido documentada? | X | | X | | X | | | | X | | | X | X | |
| ¿La tasa de descuento ha sido documentada y justificada? | | X | X | | | X | | | X | | X | | | X |
| Utilidades | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Los datos de utilidad han sido documentados apropiadamente? | | N/A | X | | | N/A | | N/A | X | | | N/A | | N/A |

| | Dalsgaard E.-M, (2010) (23) | | Hoerger TJ, (2004) (12) | | Khunti K, (2012) (25) | | Mohan V, (2011) (26) | | Mortaz S, (2012) (27) | | Shirasaya K, (1999) (11) | | Zhang YL; (2013) (30) | |
|---|-----------------------------|-----|-------------------------|----|-----------------------|-----|----------------------|----|-----------------------|----|--------------------------|-----|-----------------------|-----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Las fuentes de los datos de utilidad han sido documentadas? | | N/A | X | | | N/A | | | X | | | N/A | | N/A |
| ¿Han sido descritos adecuadamente los métodos para obtener los datos de utilidad? | | N/A | X | | | N/A | | | X | | | N/A | | N/A |
| Incorporación de datos | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Todos los datos del modelo han sido descritos y referenciados? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| ¿Los supuestos y la elección de datos han sido hechos explícitos y justificados? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| ¿El proceso de incorporación de datos ha sido transparente? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| En caso de haber usado distribuciones para los parámetros, ¿estos han sido descritos y justificados? | | X | X | | | X | | | | X | | X | | X |
| Evaluación de la incertidumbre | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se evaluó los cuatro tipos principales de incertidumbre: (metodológica, estructural, parámetros y heterogeneidad)? | | X | X | | | X | | | | X | | X | | X |
| En caso de no haberse realizado, ¿se justificó su omisión? | | X | X | | | X | | | | X | | X | | X |
| Incertidumbre metodológica | | | | | | | | | | | | | | |

| | Dalsgaard E.-M, (2010) (23) | | Hoerger TJ, (2004) (12) | | Khunti K, (2012) (25) | | Mohan V, (2011) (26) | | Mortaz S, (2012) (27) | | Shirasaya K, (1999) (11) | | Zhang YL; (2013) (30) | |
|---|-----------------------------|----|-------------------------|----|-----------------------|----|----------------------|----|-----------------------|----|--------------------------|----|-----------------------|----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | |
| La incertidumbre metodológica ha sido manejada corriendo el modelo con supuestos metodológicos diferentes? | | X | X | | | X | | | X | | X | | X | |
| Incertidumbre estructural | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se evaluó la incertidumbre estructural usando análisis de sensibilidad? | | X | X | | | X | | | X | | X | | X | |
| Incertidumbre por heterogeneidad | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se evaluó la incertidumbre por heterogeneidad usando el modelo en subgrupos poblacionales diferentes? | | X | X | | | X | | | X | | | X | | X |
| Incertidumbre de parámetros | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Los métodos para evaluar la incertidumbre de parámetros han sido apropiados? | | X | X | | | X | | | | X | | X | X | |
| Si los parámetros fueron representados por estimaciones puntuales, los rangos usados en el análisis de sensibilidad han sido documentados y justificados? | | X | X | | | X | | | | X | | X | | X |
| Consistencia interna | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Hay evidencia que la lógica matemática del modelo ha sido evaluada? | X | | X | | | X | | | X | | X | | X | |

| | Dalsgaard E.-M, (2010) (23) | | Hoerger TJ, (2004) (12) | | Khunti K, (2012) (25) | | Mohan V, (2011) (26) | | Mortaz S, (2012) (27) | | Shirasaya K, (1999) (11) | | Zhang YL; (2013) (30) | |
|--|-----------------------------------|----|-------------------------------|----|-----------------------------|----|----------------------------|----|-----------------------------|----|--------------------------------|----|-----------------------------|----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | |
| Consistencia externa | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Los resultados contra-intuitivos han sido explicados y justificados? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| Si los resultados de los modelos son comparados con datos independientes, ¿son las diferencias explicadas y justificadas? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| ¿Los resultados han sido comparados con los resultados de otros modelos y las similitudes o diferencias han sido justificadas? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |

EVALUACIÓN ECONÓMICA PARA EL TRATAMIENTO CON ANTIDIABÉTICOS ORALES DE SEGUNDA LÍNEA DE DIABETES TIPO 2 EN MAYORES DE 18 AÑOS

RESUMEN

Objetivo: Establecer la razón de costo-efectividad en Colombia de los antidiabéticos orales como segunda línea para el tratamiento de pacientes con DM2, que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y no han alcanzado metas de control.

Métodos: Los antidiabéticos fueron divididos en los siguientes grupos farmacológicos: sulfonilureas (divididas entre glibenclamida, y otras sulfonilureas), tiazolidinedionas, agonistas de receptor de GLP-1 e inhibidores DPP4; y mediante un modelo de Markov fue evaluado su desempeño en el alcance del control glicémico. Los costos se estimaron bajo la perspectiva del sistema de salud colombiano y fueron expresados en pesos colombianos del 2014. El umbral empleado fue de 3 veces el PIB per cápita. Se realizaron análisis de sensibilidad haciendo uso de diagramas de tornado y simulaciones de Monte Carlo.

Resultados: Comparando frente a las otras sulfonilureas, la glibenclamida resultó dominada, los inhibidores de DPP-4, las tiazolidinedionas y los agonistas de receptor GLP-1 reportaron \$1.372.862, \$1.894.026 y \$177.661.365 como razones de costo efectividad incremental respectivamente.

Conclusiones: Las sulfonilureas, diferentes a glibenclamida, los inhibidores de DPP-4 y las tiazolidinedionas son alternativas costo efectivas.

1. PRIORIZACIÓN DE PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES

En la etapa inicial del desarrollo de una evaluación económica para la presente guía, el Grupo Desarrollador de la Guía (GDG), según la metodología señalada en la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (GM) (1), realizó el proceso de priorización sobre las preguntas clínicas que ameritarían evaluación económica (EE) a partir de las preguntas clínicas. Además, definió la importancia que cada una de ellas podría tener desde el punto de vista económico y, junto con el grupo gestor, se llegó a un consenso sobre cuáles eran las evaluaciones económicas a realizar en la guía de práctica clínica (GPC), haciendo uso de las herramientas 1-E, 2-E y 3-E listadas a continuación:

Tabla 22. Herramienta 1-E. Matriz para priorización de preguntas para realización de evaluaciones económicas

| Pregunta clínica | Pregunta económica | Calificación | | | Observaciones |
|--|--|--------------|-----------|------|---|
| | | Alta | Medi a | Baja | |
| 1. ¿El Findrisk es una prueba adecuada para tamización de diabetes no diagnosticada en población colombiana adulta? | No Aplica | | | | Es una pregunta clínica específicamente, no puede ser planteada como una pregunta económica. La preocupación principal hace referencia a lo adecuado que puede ser esta prueba. |
| 2. ¿En personas adultas que resultan con tamización positiva, puede la hemoglobina glicosilada sustituir a la prueba de tolerancia oral a la glucosa, para el diagnóstico de diabetes? | En personas adultas que resultan con tamización positiva, ¿cuál es la razón de costo-efectividad de la hemoglobina glicosilada comparada con la prueba de tolerancia oral a la glucosa para la detección de diabetes <i>mellitus</i> tipo 2? | | X | | Es factible la evaluación económica. Sin embargo, la poca disponibilidad de información podría limitar la calidad de la evaluación. |
| 3. ¿En personas adultas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 recién diagnosticada, se puede iniciar manejo solamente con cambios intensivos de estilo de vida? | No Aplica | | | | Es una pregunta clínica específicamente, no puede ser planteada como una pregunta económica. |
| 4. ¿En personas adultas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 recién diagnosticada, cuándo se debe iniciar un manejo con más de un medicamento para obtener un control glucémico adecuado? | No Aplica | | | | Es una pregunta clínica específicamente, no puede ser planteada como una pregunta económica. |

| Pregunta clínica | Pregunta económica | Calificación | | | Observaciones |
|--|---|--------------|-----------|------|--|
| | | Alta | Medi a | Baja | |
| 5. ¿En pacientes con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y no han alcanzado metas de control, cuál de los siguientes antidiabéticos se considera indicado como adición al tratamiento (segundo antidiabético), sulfonilureas, inhibidores DPP4, tiazolidinedionas, análogos GPL1, inhibidores SGLT2, o insulina basal? | ¿En pacientes con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y no han alcanzado metas de control, cuál es la costo-efectividad de los siguientes antidiabéticos (segundo antidiabético) gliptinas o sulfonilureas (glibenclamida, glimepirida, o glicazida)? | X | | | Es factible la evaluación económica. Existe variación e incertidumbre sobre la relación de costo-efectividad de las diferentes alternativas clínicas a comparar y podría haber un impacto sobre los costos y el estado de salud. |
| 6. ¿En pacientes con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y un segundo medicamento antidiabético y no han alcanzado metas de control, cuál antidiabético se considera indicado como adición al tratamiento (tercer antidiabético)? | ¿En pacientes con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 que se encuentran en tratamiento farmacológico de segunda línea y no han alcanzado metas de control, cuál es el antidiabético costo efectivo como adición al tratamiento (tercer antidiabético)? | | X | | No se considera de prioridad alta, dado que en primera instancia se debe definir la segunda línea de tratamiento farmacológico. |
| 7. ¿En personas adultas mayores con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 se requiere una individualización de la meta de control glucémico diferente a la meta de hemoglobina glicosilada menor de 7 %? | No Aplica | | | | Es una pregunta clínica específicamente, no puede ser planteada como una pregunta económica. |

| Pregunta clínica | Pregunta económica | Calificación | | | Observaciones |
|---|--|--------------|-----------|------|--|
| | | Alta | Medi a | Baja | |
| 8. ¿En personas adultas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 y enfermedad cardiovascular, se requiere una individualización de la meta de control glucémico diferente a la meta de hemoglobina glicosilada menor de 7 %? | No Aplica | | | | Es una pregunta clínica específicamente, no puede ser planteada como una pregunta económica. |
| 9. ¿En personas adultas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 mayores a 40 años, se debe hacer tamización de enfermedad cardiovascular? | ¿Cuál es la razón de costo-efectividad de realizar tamización de enfermedad cardiovascular vs. no hacer en personas adultas mayores de 40 años con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 que no presentan síntomas de riesgo cardiovascular? | | X | | Es factible la evaluación económica. Sin embargo, la poca disponibilidad de información sobre este subgrupo (pacientes mayores de 40 años con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 (DM2) sin síntomas de riesgo cardiovascular) podría limitar la calidad de la evaluación. |
| 10. ¿En personas adultas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2, cuándo y cómo se debe hacer tamización para nefropatía diabética? | No Aplica | | | | Es una pregunta clínica específicamente, no puede ser planteada como una pregunta económica. |

Tabla 23. Herramienta 2-E: Matriz de consenso para priorización de preguntas para realización de evaluación económica

| Pregunta | Grupo | Calificación | | |
|---|---------------|--------------|-------|------|
| | | Alta | Media | Baja |
| 1. ¿En personas adultas que resultan con tamización positiva, puede la hemoglobina glicosilada sustituir a la prueba de tolerancia oral a la glucosa, para el diagnóstico de diabetes? | Grupo Gestor | | X | |
| | GDG | | X | |
| | Consenso | X | | |
| | Observaciones | | | |
| 2. ¿En pacientes con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y no han alcanzado metas de control, cuál de los siguientes antidiabéticos se considera indicado como adición al tratamiento (segundo antidiabético), sulfonilureas, inhibidores DPP4, tiazolidinedionas, análogos GPL1, inhibidores SGLT2 o insulina basal? | Grupo Gestor | | X | |
| | GDG | X | | |
| | Consenso | X | | |
| | Observaciones | | | |
| 3. ¿En pacientes con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y un segundo medicamento antidiabético y no han alcanzado metas de control, cuál antidiabético se considera indicado como adición al tratamiento (tercer antidiabético)? | Grupo Gestor | X | | |
| | GDG | | X | |
| | Consenso | | X | |
| | Observaciones | | | |
| | Grupo Gestor | X | | |

| Pregunta | Grupo | Calificación | | |
|--|---------------|--------------|-------|------|
| | | Alta | Media | Baja |
| 4. ¿En personas adultas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 mayores a 40 años se debe hacer tamización de enfermedad cardiovascular? | GDG | | X | |
| | Consenso | | X | |
| | Observaciones | | | |

Tabla 24. Herramienta 3-E: Matriz de decisión de realización de evaluación económica

| Pregunta clínica | Requiere EE? | Comentarios y explicación |
|---|--------------|--|
| 1. ¿En personas adultas que resultan con tamización positiva, puede la hemoglobina glicosilada sustituir a la prueba de tolerancia oral a la glucosa, para el diagnóstico de diabetes? | 3 | Es factible la evaluación económica. Sin embargo, en la priorización de las preguntas económicas, el equipo clínico la posicionó como una pregunta de prioridad baja. |
| 2. ¿En pacientes con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y no han alcanzado metas de control, cuál de los siguientes antidiabéticos se considera indicado como adición al tratamiento (segundo antidiabético): sulfonilureas, inhibidores DPP4, tiazolidinedionas, análogos GPL1, inhibidores SGLT2 o insulina basal? | 3 | Es factible la evaluación económica. Variación e incertidumbre sobre la relación de costo-efectividad de las diferentes alternativas clínicas a comparar y podría haber un impacto sobre los costos y el estado de salud. |
| 3. ¿En pacientes con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y un segundo medicamento antidiabético y no han alcanzado metas de control, cuál antidiabético se considera indicado como adición al tratamiento (tercer antidiabético)? | 3 | Es factible la evaluación económica. Sin embargo, en la priorización de las preguntas económicas, el equipo clínico la posicionó como una pregunta de prioridad moderada. |

| Pregunta clínica | Requiere EE? | Comentarios y explicación |
|--|--------------|--|
| 4. ¿En personas adultas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 se debe hacer tamización de enfermedad cardiovascular? | 3 | Es factible la evaluación económica. Sin embargo, en la priorización de las preguntas económicas, el equipo clínico la posicionó como una pregunta de prioridad moderada, ya que no hay mucha variación en la práctica clínica actual. |

Nota: 1= No, ya existe publicada en la literatura, la opción más efectiva es la menos costosa; 2= No es posible, no hay información o esta es de baja calidad; 3= Sí es posible

Las preguntas para las cuales se llevó a cabo una EE, por considerarse de prioridad alta y contar con evidencia suficiente en la literatura científica, son:

- ¿Cuál de los siguientes es el esquema de tamización y diagnóstico más costo-efectivo para DM2 en Colombia, desde la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS)?
 - Cuestionario Findrisk + glucosa en ayunas + TTOG
 - Cuestionario Findrisk + glucosa en ayunas + HbA1c
 - Glucosa en ayunas + TTOG
 - Glucosa en ayunas + HbA1c

- En pacientes con DM2 que iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y no alcanzaron metas de control, ¿Cuál es la razón de costo-efectividad de las sulfonilureas, los inhibidores DPP4, las tiazolidinedionas y los análogos GPL1 como segundo antidiabético.

2. EVALUACIÓN ECONÓMICA

ANÁLISIS DE COSTO-EFECTIVIDAD DE LOS ANTIDIABÉTICOS ORALES ADICIONADOS A LA METFORMINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DM2 QUE NO ALCANZARON METAS DE CONTROL

2.1. Introducción

La diabetes *mellitus* es una enfermedad crónica tratable y en ocasiones prevenible dada la interacción entre la predisposición genética y los factores de riesgo culturales y ambientales (2). Se caracteriza por la presencia elevada de glucosa en sangre o hiperglucemia y puede afectar diferentes órganos del cuerpo humano, ocasionando graves complicaciones entre las que se encuentran enfermedades cardiovasculares, enfermedades renales, síndrome metabólico, ceguera y amputación de extremidades (3).

Existen tres tipos de diabetes *mellitus*, tipo 1, tipo 2 y gestacional. La primera corresponde a una deficiencia absoluta de insulina, hormona necesaria en aprovechamiento metabólico de los nutrientes; la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) involucra un deterioro progresivo de la secreción de insulina; y la gestacional es diagnosticada durante el embarazo.

Debido a su alta prevalencia y a la gravedad de las complicaciones asociadas, la diabetes *mellitus* es considerada un problema global de salud pública (4–6). Acorde con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se calcula que 347 millones de personas padecen de esta enfermedad en todo el mundo y 90 % corresponden a DM2 (7); cifras que están en constante aumento por cuenta cambios en los patrones demográficos e incrementos en factores relacionados como la obesidad (8,9).

Que una proporción importante de la población la padezca, la complejidad en su tratamiento y las consecuencias en términos de invalidez temporal o muerte, hacen de la diabetes *mellitus* una de las enfermedades con mayor carga económica para los sistemas de salud (6); y posiblemente el involucrar un alto consumo de recursos en su adecuado tratamiento sea la razón por la que más del 80 % de las muertes por diabetes *mellitus* ocurren en países de ingresos medios y bajos (7).

En Colombia, la prevalencia de la DM2 oscila entre 4,8 % y 5,2 % para el rango de edad de 20 a 79 años. Sin embargo, debido a su carácter multifactorial, la prevalencia para ciertas ciudades o regiones puede ser más alta, llegando incluso a 9,6 %, valor reportado en la ciudad de Bogotá, capital de la nación (10). Con relación a los costos directos del tratamiento farmacológico sin incluir insulino terapia, las estimaciones realizadas indican que, a precios del 2007, se encuentran entre USD 288 y USD 500 (11,12).

El adecuado tratamiento incorpora desde cambios en el estilo de vida hasta la administración de medicamentos (13), por lo tanto, además del personal médico especializado, se deben involucrar profesionales de diversas áreas como psicológica, nutrición, educación, entre otros (3).

Con relación al tratamiento farmacológico para DM2, en la práctica clínica se inicia la administración de metformina y, en caso de no alcanzar la meta de control del nivel de glucosa en sangre, se considera la adición de un segundo antidiabético y para este fin existe un amplio grupo de opciones denominados antidiabéticos orales, conocidos también como hipogluce miantes, que varían en sus modos de acción y perfiles de seguridad (14), generando incertidumbre en la definición del tratamiento más apropiado (15) debido a que no existe evidencia sobre la superioridad clara de una alternativas sobre las demás (16-19).

La presente evaluación determina la razón de costo-efectividad, dentro del sistema de seguridad social colombiano, de los antidiabéticos orales, como adición a la metformina, en el tratamiento de pacientes con DM2 que no alcanzaron la meta de control.

2.2. Pregunta de evaluación económica

De acuerdo a lo establecido por el GDG, en concertación con el grupo gestor, la pregunta económica quedó definida de la siguiente manera:

En el sistema de seguridad social colombiano ¿Cuál es la razón de costo-efectividad de los antidiabéticos orales, como adición a la primera línea de tratamiento farmacológico, en pacientes con DM2 que no alcanzaron metas de control?

En la tabla 25 se presenta la pregunta en formato PECOT-R.

Tabla 25. Pregunta formato PECOT-R

| Participante | Exposición | Comparación | Desenlace | Tiempo | Recursos |
|--|---|---|---|--------|---|
| Pacientes adultos con DM2 que iniciaron tratamiento con metformina y no alcanzaron metas de control. | <ul style="list-style-type: none"> • Glibenclamida (sulfonilurea) • Otras sulfonilureas • inhibidores DPP-4 • Tiazolidinedionas • Análogos GPL-1 | Entre ellas, como manejo adicional a la metformina. | HbA1c Calidad de vida. Hipoglucemia Abandono | Un año | Consultas Medicamentos Procedimientos |

2.3. Objetivo

Establecer la razón de costo-efectividad en Colombia para pacientes con DM2 que iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y no alcanzaron metas de control, de los siguientes antidiabéticos: sulfonilureas, inhibidores DPP4, tiazolidinedionas y análogos GPL1.

2.4. Metodología

2.4.1. Tipo de evaluación económica

El estudio compara los beneficios en unidades clínicas naturales (número de pacientes alcanzan metas de control) y los costos de los antidiabéticos orales, por consiguiente corresponde a una evaluación de costo-efectividad.

2.4.2. Población objeto de estudio

Pacientes adultos con DM2 que iniciaron tratamiento farmacológico con metformina y no han alcanzado las metas de control.

2.4.3. Alternativas de tratamiento

En Colombia se encuentran los siguientes grupos farmacológicos de antidiabéticos orales: las sulfonilureas, las tiazolidinedionas, los agonistas de receptor de GLP-1 y los inhibidores DPP4.

- Sulfonilureas: reducen el riesgo de complicaciones microvasculares y, a largo plazo, las macrovasculares (47,57), pero se asocian con aumento de peso y riesgo moderado de hipoglucemia (58). Dentro de las opciones farmacéuticas de este grupo se encuentran la glipizida, gliclazida, glimepirida y glibenclamida. La glipizida no pudo incluirse dentro de la evaluación debido a que no es un medicamento disponible en Colombia. Pese a que la glibenclamida no se encuentra recomendada en la guía, esta se evaluó debido a que, para emitir la recomendación, el grupo de expertos requiere conocer la razón de costo efectividad de las alternativas clínicas.
- Las tiazolidinedionas pueden tener un efecto más duradero en el tratamiento con respecto a la metformina y las sulfonilureas (59). Se asocian a un bajo riesgo de hipoglucemia, pero también a ganancia de peso y efectos adversos como: edema por retención de líquidos, falla cardíaca y fracturas óseas (60,61). La opción farmacéutica asociada a evaluar es la pioglitazona. La rosiglitazona no se incluyó debido a que se suspendió su comercialización en el mercado colombiano por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Esto ocurrió, debido a las medidas tomadas por la Agencia Sanitaria de Europa, European Medicines Agency (EMA), y la Agencia Sanitaria de Estados Unidos, Food and Drug Administration (FDA) sobre los eventos adversos asociados a este fármaco.
- Agonistas de receptor de GLP-1 (exenatide): la mayor ventaja que tiene como terapia combinada radica en la evidente disminución del peso corporal de los pacientes, aunque se asocia con la presencia de eventos adversos gastrointestinales (62).
- Los inhibidores de DPP-4 no tienen efecto sobre el peso corporal ni producen hipoglucemia (61,63). Dentro de las opciones farmacéuticas en Colombia se encuentra: la sitagliptina, saxagliptina, linagliptina y vildagliptina. Su uso se encuentra aprobado en Europa, en Estados Unidos (a excepción de la vildagliptina), y en otros países latinoamericanos. Existen otros medicamentos de este grupo farmacológico pero su comercialización en el país aún no ha sido aprobada.

Se excluyeron de la EE otros grupos de fármacos como los inhibidores de alfa glucosidasa, agonistas de dopamina y pramlintide, entre otros, que son indicados para DM2, pero que, por su baja efectividad y alta tasa de efectos adversos, no están recomendados como segunda línea de tratamiento.

2.4.4. Desenlaces

La decisión farmacológica en el tratamiento de la DM2 radica en escoger aquel fármaco que presente mejor eficacia en el control a largo plazo de los pacientes. Este control se ve reflejado en el comportamiento de los niveles de HbA1c. Además, el UKPDS demostró que el buen control, medido en los niveles de hemoglobina, se asocia con un menor riesgo de complicaciones micro y macrovasculares (47).

Los desenlaces tenidos en cuenta fueron los niveles de HbA1c, los eventos adversos y la adherencia.

2.4.5. Contexto y lugar

En Colombia, los usuarios del SGSSS tienen acceso al paquete de servicios básicos denominado Plan Obligatorio de Salud (POS). Las Entidades Prestadoras de Salud (EPS) tienen la obligación de proporcionar, a través de las Instituciones Prestadoras de Servicios (IPS), los servicios, medicamentos y exámenes que los usuarios requieran y que estén estipulados en el POS. El POS está dividido en dos regímenes de afiliación, el contributivo y el subsidiado. En el contributivo, los trabajadores y pensionados realizan aportes acorde a sus ingresos, mientras que en el subsidiado se ubica la población vulnerable que no debe efectuar aportes al sistema, por lo que parte del sistema de salud colombiano es financiado por el Estado.

En este contexto, las evaluaciones económicas constituyen una herramienta en la toma de decisiones sobre la definición y actualización del POS debido a que establece la relación entre los beneficios en efectividad de cierta tecnología sanitaria y los recursos que consume.

2.4.6. Perspectiva

Siguiendo las recomendaciones de la GM (1), la evaluación económica se realizó bajo la perspectiva del SGSSS o tercero pagador, por lo que únicamente se incluyeron los costos médicos directos.

2.4.7. Horizonte temporal

Se utilizó un horizonte temporal correspondiente a un año, tiempo suficiente, según los expertos temáticos de la guía, para determinar si la alternativa seleccionada como adición a la metformina

permite alcanzar las metas de control. Adicionalmente los estudios clínicos sobre los antidiabéticos evaluados no reportan un seguimiento superior a 12 meses.

3. REVISIÓN DE LA LITERATURA DE EVALUACIONES ECONÓMICAS

Las evaluaciones económicas no son extrapolables ni entre contextos ni en el tiempo, siempre es necesario realizarlas para cada territorio en particular o actualizar sus valores monetarios. En ese sentido, la búsqueda de literatura se realiza para recopilar elementos de la metodología empleada en estudios similares sobre la misma enfermedad, que puedan ser útiles dentro de la nueva evaluación.

Se efectuó una revisión de evaluaciones económicas existentes en la literatura científica indexadas en diferentes bases de datos: MEDLINE, EMBASE, DARE, NHS y HTA, Econlit, ISI web science y Scielo.

La estrategia de búsqueda, adaptada a la estructura requerida por cada base de datos, se ejecutó haciendo uso de encabezados de temas médicos y sus posibles sinónimos acordes con la pregunta de investigación y según los filtros establecidos por Haynes 2005 (20) para realizar una delimitación a estudios económicos.

En MEDLINE mediante el motor de búsqueda PUBMED, se definió la estrategia de búsqueda así:

```
((cost*[Title/Abstract] OR "costs and cost analysis"[MeSH:noexp] OR cost benefit analysis*[Title/Abstract] OR cost-benefit analysis[MeSH] OR health care costs[MeSH:noexp] OR cost effectiveness analysis*[Title/Abstract] OR cost utility analysis*[Title/Abstract])) AND ("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) AND ("Diabetes Mellitus, Type 2/economics"[Mesh]) costs[MeSH:noexp] OR cost effectiveness analysis*[Title/Abstract] OR cost utility analysis*[Title/Abstract] AND ("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) AND ("Diabetes Mellitus, Type 2/economics"[Mesh]) AND (oral antidiabetic agents OR Hypoglycemic Agents OR Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors OR Acetohexamide OR Chlorpropamide OR Tolbutamide OR Tolazamide OR Glipizide OR Gliquidone OR Carbutamide OR Gliclazide OR Glibenclamide OR Glibornuride OR Glisoxepide OR Glycopyramide OR Glimepiride OR "Insulin"[Mesh])
```

En Econlit: Diabetes AND "type "2" AND economic AND (oral antidiabetic agents OR Hypoglycemic Agents)

En Embase: costs:ti OR cost:ti OR economics:ti AND ('diabetes type 2'/exp OR 'diabetes type 2' OR 'noninsulin-dependent') AND ('oral'/exp OR oral AND ('antidiabetic'/exp OR antidiabetic) AND agents OR 'hypoglycemic'/exp OR hypoglycemic AND agents OR 'dipeptidyl peptidase'/exp OR 'dipeptidyl peptidase' AND iv AND inhibitors OR 'acetoexamide'/exp OR acetoexamide OR 'chlorpropamide'/exp OR chlorpropamide OR 'tolbutamide'/exp OR tolbutamide OR 'tolazamide'/exp OR tolazamide OR 'glipizide'/exp OR glipizide OR 'gliquidone'/exp OR gliquidone OR 'carbutamide'/exp OR carbutamide OR 'gliclazide'/exp OR gliclazide OR 'glibenclamide'/exp OR glibenclamide OR 'glibornuride'/exp OR glibornuride OR 'glisoxepide'/exp OR glisoxepide OR glyclopyramide OR 'glimepiride'/exp OR glimepiride)

En Scielo: Diabetes type 2 AND (costs OR Economic) AND (drugs OR antidiabetic)

En DARE, NHS y HTA: (((Adult-Onset Diabetes Mellitus or Diabetes Mellitus, Adult Onset or Diabetes Mellitus, Adult-Onset or Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant or Diabetes Mellitus, Ketosis-Resistant or Diabetes Mellitus, Maturity Onset or Diabetes Mellitus, Maturity-Onset or Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent or Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent or Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent or Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent or Diabetes Mellitus, Slow Onset or Diabetes Mellitus, Slow-Onset or Diabetes Mellitus, Stable or Diabetes Mellitus, Type II or Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus or Maturity Onset Diabetes Mellitus or Maturity-Onset Diabetes or Maturity-Onset Diabetes Mellitus or Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus or Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus or Slow-Onset Diabetes Mellitus or Stable Diabetes Mellitus or Type 2 Diabetes Mellitus Diabetes, Gestational or Diabetes Mellitus, Gestational or Diabetes, Pregnancy Induced or Diabetes, Pregnancy-Induced or Gestational Diabetes or Gestational Diabetes Mellitus or Pregnancy-Induced Diabetes Donohue Syndrome or Pineal Hyperplasia, Insulin-Resistant Diabetes Mellitus, And Somatic Abnormalities Fanconi Syndrome or Diabetes, Pseudo-Phlorizin or Pseudo Phlorizin Diabetes or Pseudo-Phlorizin Diabetes) AND (Cost or Analysis, Cost or Cost or Cost Analyses or Cost Analysis or Cost Measure or Cost Measures or Cost, Cost Analysis or Costs or Costs and Cost Analyses or Costs, Cost Analysis or Measure, Cost or Measures) or (Condition, Economic or Conditions, Economic or Economic Condition or Economic Conditions or Economic Factor or Economic Factors or Economic Policies or Economic Policy or Economics, Home or Factor, Economic or Factor, Macroeconomic or Factor, Microeconomic or Factors, Economic or Factors, Macroeconomic or Factors, Microeconomic or Home Economics or Macroeconomic Factors or Microeconomic Factors or Policies, Economic or Policy, Economic)) AND ((oral antidiabetic agents or Hypoglycemic Agents or Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors or Acetoexamide or Chlorpropamide or Tolbutamide or Tolazamide or Glipizide or

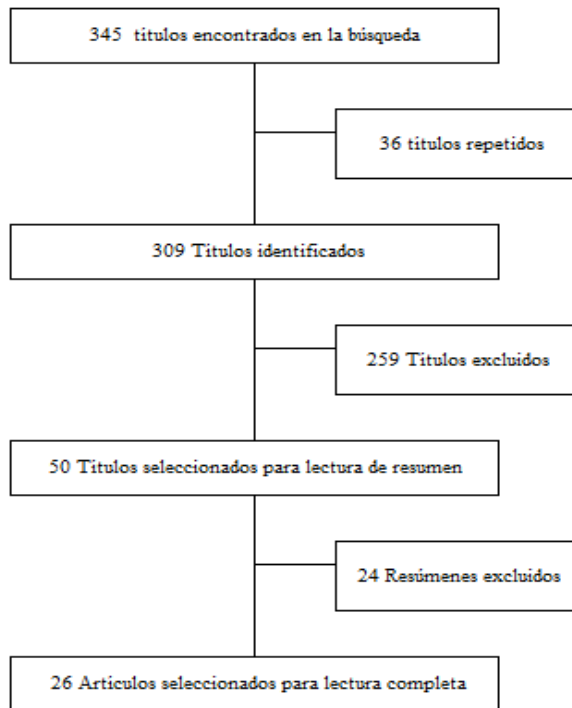
Gliquidone or Carbutamide or Gliclazide or Glibenclamide or Glibornuride or Glisoxepide or Glycropyramide or Glimepiride)).

En ISI web science: (((('Diabetes type 2' OR 'Noninsulin-Dependent') AND (Cost OR Economic)) AND ((oral antidiabetic agents OR Hypoglycemic Agents OR Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors OR Acetohexamide OR Chlorpropamide OR Tolbutamide OR Tolazamide OR Glipizide OR Gliquidone OR Carbutamide OR Gliclazide OR Glibenclamide OR Glibornuride OR Glisoxepide OR Glycropyramide OR Glimepiride))))

Estudios de costo-efectividad, costo-utilidad, minimización de costos, y costo-beneficio, fueron incluidos. Aquellos artículos que no utilizaron ningún modelamiento o no reportaron el modelo específico empleado, fueron excluidos.

Una vez se tuvo la lista completa de los artículos, se eliminaron las referencias repetidas. La evaluación sobre el cumplimiento de los criterios de selección se desarrolló primero mediante lectura de títulos y luego mediante la revisión de los resúmenes, obteniendo los artículos seleccionados para lectura completa. El proceso se describe en la figura 1.

Figura 1. Selección de estudios relevantes para la revisión de literatura económica



La última actualización de la búsqueda se realizó el 27 de marzo de 2014. A esa fecha la búsqueda arrojó 345 títulos, de los cuales 259 fueron excluidos por que no cumplieron con los criterios de inclusión. Se revisaron 50 resúmenes de los cuales 26 cumplieron los criterios de inclusión y fueron seleccionados.

Los hallazgos se reportaron en las herramientas 5E, 6E y 7E (ver anexos 2, 3 y 4) como lo indica la guía metodológica (GM)(1)

Tabla 26. Estudios de EE identificados para antidiabéticos orales en el tratamiento de la DM2

| Autor (año) | Nombre del artículo |
|---|--|
| Giwa & Tayo (2014) (21) | Cost-cost analysis of anti-diabetic therapy in a tertiary healthcare institution, North-Eastern Nigeria. |
| Bergenheim K (2011) (22) | US cost-effectiveness of saxagliptin in type 2 diabetes <i>mellitus</i> . |
| Chilcott J (2001) (23) | The clinical effectiveness and cost-effectiveness of pioglitazone for type 2 diabetes <i>mellitus</i> : A rapid and systematic review. |
| Coyle, D (2002) (24) | Economic evaluation of pioglitazone hydrochloride in the management of type 2 diabetes <i>mellitus</i> in Canada. |
| Czoski-Murray C (2004) (25) | Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pioglitazone and rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes: A systematic review and economic evaluation. |
| Davies M.J (2012) (26) | Cost-utility analysis of liraglutide compared with sulphonylurea or sitagliptin, all as add-on to metformin monotherapy in Type2 diabetes <i>mellitus</i> . |
| Díaz de Leon-Castañeada C.D (2012) (27) | Cost-effectiveness study of oral hypoglycemic agents in the treatment of outpatients with type 2 diabetes attending a public primary care clinic in Mexico City. |
| DeKoven (2014) (28) | Real-World Cost-Effectiveness: Lower Cost of Treating Patients to Glycemic Goal with Liraglutide vs. Exenatide. |
| Erhardt W (2012) (29) | Cost effectiveness of saxagliptin and metformin vs. sulfonyleurea and metformin in the treatment of type 2 diabetes <i>mellitus</i> in Germany: A cardiff diabetes model analysis. |
| Gao L (2012) (30) | Cost-utility analysis of liraglutide vs. glimepiride as add-on to metformin in type 2 diabetes patients in China. |
| Goodall G (2008) (31) | Biphasic insulin aspart 70/30 vs.. insulin glargine in insulin naive type 2 diabetes patients: modelling the long-term health economic implications in a Swedish setting. |

| Autor (año) | Nombre del artículo |
|--------------------------|--|
| Granstrom O (2012) (32) | Cost-effectiveness of saxagliptin (Onglyza((registered trademark))) in type 2 diabetes in Sweden. |
| Kabadi U.M. (2004) (33) | Cost-effective management of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes using oral agents. |
| Klarenbach S (2011) (34) | Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes <i>mellitus</i> inadequately controlled on metformin. |
| Law A.V (1995) (35) | Cost-effectiveness analyses of the conversion of patients with non-insulin-dependent diabetes <i>mellitus</i> from glipizide to glyburide and of the accompanying pharmacy follow-up clinic. |
| Lee, WC (2010) (36) | Results of a model analysis of the cost-effectiveness of liraglutide vs. exenatide added to metformin, glimepiride, or both for the treatment of type 2 diabetes in the United States. |
| Lee WC (2011) (37) | Cost-effectiveness of liraglutide vs. rosiglitazone, both in combination with glimepiride in treatment of type 2 diabetes in the US. |
| Palmer AJ (2004) (38) | Comparing the long-term cost-effectiveness of repaglinide plus metformin vs. nateglinide plus metformin in type 2 diabetes patients with inadequate glycaemic control: An application of the CORE diabetes model in type 2 diabetes. |
| Schwartz S (2003) (39) | Economic model of first-line drug strategies to achieve recommended glycaemic control in newly diagnosed type 2 diabetes <i>mellitus</i> . |
| Schwarz B (2003) (40) | Insulin 70/30 mix plus metformin vs. triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs: Efficacy, safety, and cost analysis. |
| Schwarz B (2008) (41) | Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy. |

| Autor (año) | Nombre del artículo |
|------------------------------------|--|
| St Charles M (2009) (42) | A cost-effectiveness analysis of pioglitazone plus metformin compared with rosiglitazone plus metformin from a third-party payer perspective in the US. |
| Tucker DM y Palmer AJ. (2011) (43) | The cost-effectiveness of interventions in diabetes: a review of published economic evaluations in the UK setting, with an eye on the future. |
| Tunis S.L (2010) (44) | Cost effectiveness of insulin glargine plus oral antidiabetes drugs compared with premixed insulin alone in patients with type 2 diabetes <i>mellitus</i> in Canada. |
| Valentine WJ (2011) (45) | Evaluating the Long-Term Cost-Effectiveness of Liraglutide Vs. Exenatide BID in Patients With Type 2 Diabetes Who Fail to Improve With Oral Antidiabetic Agents. |
| Ward A (2005) (46) | Cost-effectiveness of oral hypoglycaemic agents for the treatment of type 2 diabetes <i>mellitus</i> . |

3.1. Resumen de la literatura económica

Dentro de la literatura económica se identificaron 26 estudios, la mayoría financiados por la industria farmacéutica y 4 son revisiones de estudios económicos. Las evaluaciones económicas revisadas se enfocan principalmente en análisis de costo-efectividad, aunque también se encuentran algunos estudios de costos-utilidad y de minimización de costos.

Únicamente un estudio fue realizado en Latinoamérica y se condujo desde la perspectiva social, incluyendo las pérdidas en la productividad de la población.

La metodología más frecuente en la evaluación de antidiabéticos, independientemente del horizonte temporal, la región, los comparadores y número de desenlaces a evaluar, es la modelación empleando cadenas de Markov y varios emplean el mismo modelo denominado CORE Diabetes Model (CDM) (49-55) que replica la progresión de la enfermedad y ha sido validado por expertos en el tema (48).

Todos los estudios evalúan distintos grupos farmacológicos para la segunda línea de tratamiento, desde los antidiabéticos orales hasta insulina basal. El horizonte temporal varía desde 12 meses hasta toda la vida, incorporando dentro de los costos directos no sólo el costo del tratamiento

farmacológico, sino también aquellos asociados a la progresión de la enfermedad, como por ejemplo las complicaciones relacionadas con este tipo de diabetes. El resultado principal es frecuentemente expresado en términos de AVAC.

Aunque las conclusiones son diversas en cuanto a la mejor alternativa, en todos los estudios se establece que adicionar un fármaco al tratamiento de base de la DM2 (metformina) es efectivo y costo ahorrador en pacientes con un control glucémico inadecuado, afectando de manera significativa los resultados clínicos, la carga de la enfermedad y la incidencia de complicaciones microvasculares y cardiovasculares.

4. EFECTIVIDAD

La efectividad se midió mediante el número de pacientes que permanecían bajo el mismo esquema de tratamiento luego de 12 meses.

4.1. Información sobre efectividad y seguridad

Las probabilidades de adherencia, niveles de HbA1c y del desarrollo de algún evento adverso, se extrajeron de la revisión sistemática de la literatura realizada en el 2010 por Phung (67) con 27 estudios clínicos aleatorizados y un total de 11.198 pacientes, calificado dentro de la revisión sistemática de la presente guía con calidad metodológica alta. El estudio determinó la eficacia comparativa en la terapia combinada de metformina con un segundo antidiabético oral para los siguientes grupos farmacológicos: sulfonilureas, tiazolidinedionas, inhibidor de DPP4, análogos de GLP-1 y el inhibidor de la alfa-glucosidasa. El último no hace parte de los comparadores en la presente EE. Adicionalmente, reporta que la adherencia al tratamiento con segundo antidiabético es en promedio de 87,3 % y que el 46 % de las personas que presentan eventos de hipoglucemia moderados y/o severos no cambia de tratamiento farmacológico.

Tabla 27. Probabilidad de alcanzar la meta de control

| Parámetros | Probabilidad (%) | Rango análisis de sensibilidad (%) | |
|-------------------------------|------------------|------------------------------------|------|
| | | Mín. | Máx. |
| Sulfonilureas | 48,8 | 36,3 | 58,8 |
| Tiazolidinedionas | 61,2 | 59,4 | 63,2 |
| Inhibidores de DPP-4 | 50,5 | 43,5 | 54,1 |
| Agonista de receptor de GLP-1 | 42,5 | 40,1 | 44,6 |

Tabla 28. Riesgo de presentar incremento de peso

| Parámetros | Valor esperado (RR) | Rango análisis de sensibilidad | |
|-------------------------------|---------------------|--------------------------------|-------|
| | | Mín. | Máx. |
| Sulfonilureas | 2,06 | 1,15 | 2,96 |
| Tiazolidinedionas | 2,08 | 0,98 | 3,17 |
| Inhibidores de DPP-4 | -0,14 | -0,94 | 0,63 |
| Agonista de receptor de GLP-1 | -1,74 | -3,11 | -0,48 |

Tabla 29. Probabilidad de presentar hipoglucemias

| Parámetros | Probabilidad (%) | Rango análisis de sensibilidad (%) | |
|-------------------------------|------------------|------------------------------------|-------|
| | | Mín. | Máx. |
| Glibenclamida | 29,9 | 25,53 | 37,26 |
| Otras Sulfonilureas | 13 | 11,1 | 16,2 |
| Tiazolidinedionas | 2 | 1,2 | 4,4 |
| Inhibidores de DPP-4 | 1 | 0 | 4,9 |
| Agonista de receptor de GLP-1 | 5 % | 4,6 % | 5,3 % |

La probabilidad de morir dado que se padece DM2 se obtuvo de las tablas de mortalidad publicadas por el DANE (69), ajustadas de acuerdo al riesgo relativo RR = 1,85 (95 % IC 1,79-1,92) reportado en Nwaneri et al. (70).

Todas las probabilidades fueron ajustadas para ciclos mensuales empleando la siguiente formula:

$$r = -\frac{[\ln(1-p)]}{t},$$
$$p = 1 - e^{-rt},$$

En donde p = probabilidad, r = tasa y t = periodo

4.2. Información sobre utilidades

No existe información sobre utilidades relacionadas a los estados de salud para Colombia. Para obtener los pesos de las utilidades, se realizó una búsqueda en la base de datos del Centro para la Evaluación de la Calidad y Riesgo en Salud y los Estudios de Políticas de Salud Tufts Medical Center; la búsqueda arrojó tres estudios de costo-efectividad (71-73), realizados entre el 2007 y el 2012, que emplearon ponderaciones para los estados de salud tempranos en la evaluación.

Se revisaron los estudios primarios para obtener información asociada a la estimación de la utilidad para los estados de salud de pacientes con DM2, para luego validar y complementar la cifra reportada en los estudios secundarios. Los estudios primarios indentificados fueron: Currie 2006 (74), con 1.305 pacientes, y Clarke 2006 (75), de 5.102 pacientes, en los cuales los estados de salud se midieron con los cuestionarios European Quality of Life-5 Dimensions (EQ5D), en pacientes del Reino Unido con diagnóstico confirmado de diabetes.

A continuación se presentan las utilidades extraídas de dichos estudios con sus respectivos valores máximos y mínimos:

Tabla 9. Utilidades para los desenlaces del modelo

| Parámetros | Valor esperado | Rango análisis de sensibilidad | | Fuente |
|--------------------------------------|----------------|--------------------------------|--------|---------|
| | | Mín. | Máy. | |
| Utilidad de DM2 | 0,783 | 0,65 | 0,885 | (74,75) |
| Utilidad de hipoglucemia, por evento | 0,49 | 0,467 | 0,656 | (74) |
| Pérdida de utilidad por sobrepeso | -0,014 | -0,012 | -0,016 | (74,75) |

5. USO DE RECURSOS Y COSTOS

El uso de recursos se determinó a través de la construcción del listado de eventos generadores de costo mediante la consulta a expertos, incluyendo únicamente los costos médicos directos y todos los valores monetarios fueron expresados en pesos colombianos de 2014.

5.1. Fuentes del consumo de recursos y costos

5.1.1. Medicamentos

Los costos de medicamentos fueron consultados en la base de datos oficial de Ministerio de Salud, SISMED 2014. Se realizó la estimación teniendo en cuenta las dosis recomendadas para el tratamiento por cada uno de los fármacos aprobados por el INVIMA.

En cada caso, el costo del medicamento refleja el promedio ponderado mediante el número de unidades reportadas en canal institucional-laboratorio (participación de mercado). Ninguno de los medicamentos evaluados tenían establecido un precio máximo en circulares de regulación de precios expedidas por el gobierno nacional.

5.1.2. Procedimientos

Los valores fueron recogidos a partir del manual tarifario del ISS 2001 incrementando el 30 %, expresado en pesos del 2014. El ajuste también se realizó empleando 25 y 48 % para poder establecer un análisis de sensibilidad, dada la variabilidad de costos entre regiones del país.

5.2. Identificación de recursos

Los eventos generadores de costos, se identificaron a partir de las recomendaciones en la presente GPC para el tratamiento de pacientes con DM2. Para asegurar la integridad de la información, la definición de las dosis promedio correspondió a las dosis evaluadas en los estudios primarios del metaanálisis del cual se obtuvo la información de efectividad.

En el caso de la metformina, se encontró que las dosis podían variar considerablemente, entre 1.500 y 2.000 mg por día. Al existir tal variabilidad en las dosis, y ya que la efectividad de este medicamento no se encuentra establecida para una dosis particular, se empleo la mediana y los valores extremos fueron evaluados en el análisis de sensibilidad.

Tabla 10. Dosis de los fármacos evaluados

| Nombre | Concentración | Forma farmacéutica | CUM | % de uso | Posología | | Total mg o IU presentación |
|---------------|-----------------------------------|--------------------|---|----------|------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| | | | | | Dosis (mg, mcg o ml diarios) | Cantidad anual mg, mcg o ml | |
| Metformina | 500 mg; 750 mg; 850 mg y 1.000 mg | Tabletas | 19928476-1; 19928478-1; 19929778-1; 19979286-1; 19979286-3; 19979286-5; 19988017-1; 20030443-1; 20004233-2; 19983328-1; 19983328-2; 19983328-6; 19941292-3; 19926882-5; 59501-3; 59502-3; 59502-420038972-2; 19932854-3; 19932854-6; 19993869-1; 19990471-1; 19944665-1; 19944665-2; 19944665-4; 19928226-1; 19935232-6; 19990473-1; 19936956-1; 19927063-2; 19993385-1; 19993385-1; 19993386-1; 20033850-2; 20039445-2; 19929761-5; 19993678-1; 20014096-1 | 100 | 1.500 | 547.500 | 255.000 |
| Glibenclamida | 5 mg | Tabletas | 19944485-1; 19993255-7; 19905729-7; 50728-1; 50728-2; 19993321-1 | 100 | 5 | 1.825 | 5.000 |
| Glimepirida | 2 mg y 4 mg | Tabletas | 213749-3; 213751-2; 19982842-1; 19927153-2; 19927153-4; 4007-1; 19915564-2; 19915564-5; 19982843-1; 19928088-2; 19929405-3; 19928235-2; 19928234-2 | 100 | 4 | 1.460 | 120 |
| Glicazida | 30 mg; 60 mg y 80 mg | Tabletas | 20019923-2; 51992-2 | 100 | 80 | 29.200 | 1.800 |

| Nombre | Concentración | Forma farmacéutica | CUM | % de uso | Posología | | Total mg o IU presentación |
|---------------|-----------------------|--------------------|------------------------------------|----------|------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| | | | | | Dosis (mg, mcg o ml diarios) | Cantidad anual mg, mcg o ml | |
| Sitagliptina | 50 mg y 100 mg | Tabletas | 19975048-1; 19975048-2; 19975068-2 | 100 | 100 | 36.500 | 2.800 |
| Linagliptina | 5 mg | Tabletas | 20023511-1 | 100 | 5 | 1.825 | 150 |
| Vildagliptina | 50 mg | Tabletas | 19988550-4; 19988550-5; 20005969-3 | 100 | 100 | 36.500 | 2.800 |
| Saxagliptina | 2, 5 mg y 5 mg | Tabletas | 20017614-1; 20017613-1; 20017613-2 | 100 | 5 | 1.825 | 140 |
| Pioglitazona | 30 mg | Tabletas | 19907170-6; 19986867-3 | 100 | 30 | 10.950 | 900 |
| Exenatida* | 1,2 ml; 2,4 ml y 3 ml | Viales | 20039437-1; 19972707-1; 19972707-2 | 100 | 4,2 | 1.533 | 144 |

* Este es un medicamento inyectable, pero no se costearán como insumo las jeringas para su aplicación debido a que, según el INVIMA, el costo de este medicamento incluye los insumos necesarios.

Tabla 301. Participación de mercado por grupo farmacológico

| Otras Sulfonilureas | | Inhibidores de DPP-4 | | | |
|---------------------|-----------|----------------------|--------------|---------------|--------------|
| Glimepirida | Glicazida | Sitagliptina | Linagliptina | Vildagliptina | Saxagliptina |
| 86,90 % | 13,10 % | 51,32 % | 21,76 % | 20,91 % | 6,01 % |

La única tiazolidinediona incluida fue la pioglitazona, y el único agonista de receptor GLP-1 incluido fue la exenatida. Para estos dos fármacos la participación de mercado es del 100 %.

Tabla 312. Procedimientos para fase de mantenimiento del tratamiento de la DM2

| CUPS | Intervención o procedimiento | Cantidad total | % de uso |
|--------|---|----------------|----------|
| 890302 | Consulta de control o de seguimiento por medicina especializada | 1 | 100 |
| 903426 | Hemoglobina glicosilada por anticuerpos monoclonales | 1 | 100 |

Tabla 323. Procedimientos para el manejo del sobrepeso en pacientes con DM2

| CUPS | Intervención o procedimiento | Cantidad total | % de uso |
|--------|--|----------------|----------|
| 890306 | Consulta de control o de seguimiento por nutrición y dietética | 1 | 100 |

Tabla 334. Procedimientos para el manejo de un evento de hipoglucemia en pacientes con DM2

| CUPS | Intervención o procedimiento | Cantidad total | % de uso |
|--------|--|----------------|----------|
| 890702 | Consulta de urgencias, por medicina especializada | 1 | 100 |
| S20001 | Sala de observación de urgencias servicio de complejidad baja | 2 | 33,33 |
| S20101 | Sala de observación de urgencias servicio de complejidad mediana | 2 | 33,33 |
| S20201 | Sala de observación de urgencias servicio de complejidad alta | 2 | 33,33 |
| 903856 | Nitrógeno ureico (BUN) | 1 | 100 |
| 903825 | Creatinina en suero, orina u otros | 1 | 100 |
| 903841 | Glucosa en suero, LCR u otro fluido diferente a orina | 2 | 100 |
| M19275 | Glucometría | 12 | 100 |

Tabla 345. Medicamentos para el manejo de un evento de hipoglucemia en pacientes con DM2

| Nombre | Concentración | Forma farmacéutica | CUM | % de uso | Posología | | Total mg o IU presentación |
|------------------|----------------------------------|-------------------------|---|----------|--------------------|------------------------------|----------------------------|
| | | | | | Dosis (ml diarios) | Cantidad evento (ml diarios) | |
| Dextrosa al 10 % | 100 ml, 250 ml, 500 ml y 1000 ml | Bolsa plástica y frasco | 19947844-3; 48616-5; 1982214-1; 1982214-2; 19983524-1; 20019025-1; 20019024-3 | 100 | 10000 | 20000 | 1000 ml |

5.3. Valoración del consumo de recursos

Se estimaron los costos de los medicamentos y procedimientos a partir de las cantidades, porcentajes de uso y dosis identificadas previamente. Todos se adaptaron a la temporalidad de los ciclos.

Para valorar los medicamentos, se realizó una búsqueda de las circulares expedidas por la Comisión Nacional de Regulación de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos, y ninguno de los medicamentos evaluados se encontraba regulado. El precio máximo empleado corresponde al máximo reportado en el SISMED 2014. Las presentaciones premezcladas con metformina fueron excluidas por tener una dosis fija, lo cual no representa la práctica clínica, ni corresponden a las dosis que cuentan con evidencia de efectividad en la literatura de la que se extrajo esa información.

Tabla 356. Costos de los fármacos evaluados

| Nombre | Vlr. mín. ponderado mg (\$) | Vlr. prom ponderado mg (\$) | Vlr. máx. ponderado mg (\$) | Circular (si aplica) | Vlr. mín. dosis (\$) | Vlr. prom. dosis (\$) | Vlr. máx. dosis (\$) | Vlr. mín. anual (\$) | Vlr. prom. anual (\$) | Vlr. máx. anual (\$) |
|---------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| Metformina | 0,113 | 0,218 | 0,29 | | 170 | 327 | 440 | 61.956 | 119.233 | 160.473 |
| Glibenclamida | 0,77 | 2,84 | 5 | | 4 | 14 | 25 | 1.404 | 5.191 | 9.049 |
| Glimepirida | 62 | 148 | 247 | | 248 | 591 | 989 | 90.570 | 215.752 | 361.166 |
| Glicazida | 9 | 14 | 19 | | 738 | 1.085 | 1.492 | 269.250 | 396.109 | 544.603 |
| Sitagliptina | 26 | 30 | 31 | | 2.572 | 2.985 | 3.133 | 938.901 | 1.089.569 | 1.143.504 |
| Linagliptina | 452 | 478 | 582 | | 2.260 | 2.392 | 2.910 | 824.900 | 873.211 | 1.062.126 |
| Vildagliptina | 10 | 23 | 26 | | 981 | 2.299 | 2.564 | 357.887 | 839.001 | 935.796 |
| Saxagliptina | 503 | 602 | 606 | | 2.513 | 3.012 | 3.028 | 917.306 | 1.099.406 | 1.105.225 |
| Pioglitazona | 93 | 95 | 103 | | 2.786 | 2.841 | 3.091 | 1.016.962 | 1.036.810 | 1.128.224 |
| Exenatida | 36.003 | 37.245 | 37.607 | | 151.212 | 156.429 | 157.951 | 55.192.300 | 57.096.722 | 57.652.178 |

Tabla 367. Costos de los medicamentos para el manejo de un evento de hipoglucemia en pacientes con DM2

| Nombre | Vlr mín. ponderado ml | Vlr prom. ponderado ml | Vlr máx. ponderado ml | Circular (si aplica) | Vlr mín. dosis | Vlr prom dosis | Vlr máx. dosis | Vlr mín. evento | Vlr prom evento | Vlr máx. evento |
|------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Dextrosa al 10 % | \$ 2,6 | \$ 3 | \$ 4 | | \$ 26.310 | \$ 30.001 | \$ 36.331 | \$ 52.620 | \$ 60.002 | \$ 72.662 |

Tabla 378. Costos de los procedimientos para fase de mantenimiento del tratamiento de la DM2

| CUPS | Intervención o procedimiento | Cantidad total | % de uso | Valor unitario | Valor total |
|-------------|---|-----------------------|-----------------|-----------------------|--------------------|
| 890302 | Consulta de control o de seguimiento por medicina especializada | 1 | 100 | \$ 16.263 | \$ 16.263 |
| 903426 | Hemoglobina glicosilada por anticuerpos monoclonales | 1 | 100 | \$ 25.409 | \$ 25.409 |

Tabla 19. Costos de los procedimientos para el manejo del sobrepeso en pacientes con DM2

| CUPS | Intervención o procedimiento | Cantidad total | % de uso | Valor unitario | Valor total |
|-------------|--|-----------------------|-----------------|-----------------------|--------------------|
| 890306 | Consulta de control o de seguimiento por nutrición y dietética | 1 | 100 | \$ 7.124 | \$ 7.124 |

Tabla 380. Costos de los procedimientos para el manejo de un evento de hipoglucemia en pacientes con DM2

| CUPS | Intervención o procedimiento | Cantidad total | % de uso | Valor unitario | Valor total |
|-------------|--|-----------------------|-----------------|-----------------------|--------------------|
| 890702 | Consulta de urgencias, por medicina especializada | 1 | 100 | \$ 23.647 | \$ 23.647 |
| S20001 | Sala de observación de urgencias servicio de complejidad baja | 2 | 33,33 | \$ 30.466 | \$ 20.310 |
| S20101 | Sala de observación de urgencias servicio de complejidad mediana | 2 | 33,33 | \$ 36.589 | \$ 24.392 |
| S20201 | Sala de observación de urgencias servicio de complejidad alta | 2 | 33,33 | \$ 47.658 | \$ 31.772 |
| 903856 | Nitrógeno ureico (BUN) | 1 | 100 | \$ 4.765 | \$ 4.765 |
| 903825 | Creatinina en suero, orina u otros | 1 | 100 | \$ 4.024 | \$ 4.024 |
| 903841 | Glucosa en suero, LCR u otro fluido diferente a orina | 2 | 100 | \$ 4.024 | \$ 8.047 |
| M19275 | Glucometría | 12 | 100 | \$ 3.341 | \$ 40.092 |

5.4. Tasa de Descuento

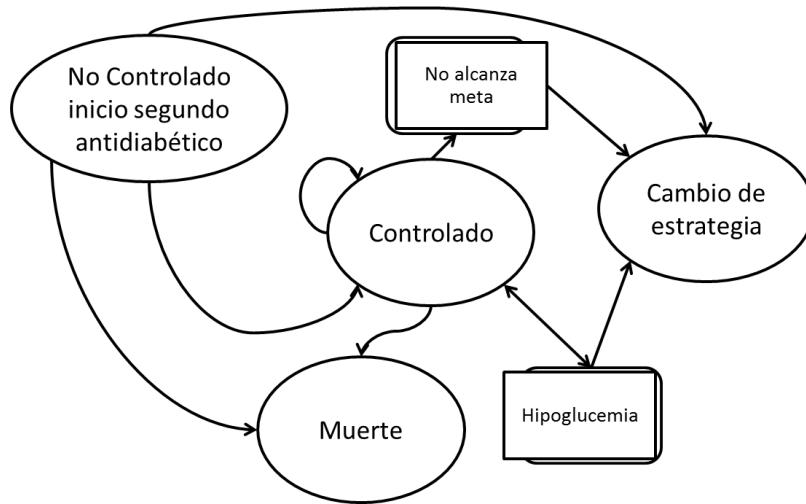
Según lo establecido en la GM (1), no se descontaron los resultados clínicos ni los costos ya que el horizonte temporal no es superior a un año.

6. MODELAMIENTO

Se diseñó un modelo de Markov de estructura idéntica para cada alternativa compuesto por tres estados: 'No controlado con inicio de segundo antidiabético', 'Controlado con medicación', 'Cambio de tratamiento' y 'Muerte'. En el primer ciclo todos los pacientes se encuentran en el estado 'No controlado con inicio de segundo antidiabético', que refleja la condición de salud inicial de los pacientes que al no haber alcanzado las metas de control con metformina deben ser manejados con la adición de un segundo antidiabético; el estado 'Controlado' agrupa a los pacientes que alcanzan las metas de control en el esquema de metformina + el segundo antidiabético; y al estado de 'Cambio de tratamiento', que se modeló como absorbente, llegan los pacientes que, por falta de adherencia (ocasionada por presentar eventos de hipoglucemia o abandono por otras causas como el aumento de peso) o por no alcanzar las metas de control, deben ser llevados a cualquier otra alternativa de tratamiento. La 'Muerte' es un estado absorbente al que todos los paciente pueden llegar desde cualquier estado sin importar el ciclo.

El modelo no contempla lo ocurrido con los pacientes que deben cambiar de esquema de tratamiento por encontrarse fuera del alcance de la evaluación. La efectividad fue medida a través del número de pacientes que permanecen en el estado 'Controlado con medicación'.

Figura 2. Modelo de Markov para la evaluación de costo-efectividad



6.1. Supuestos del modelo

- La probabilidad de morir es igual para todas las alternativas evaluadas:

Aunque la efectividad y la probabilidad de presentar eventos adversos son diferentes para cada alternativa, no existe evidencia que sugiera que la probabilidad de morir difiera, en especial porque el horizonte temporal es de solo un año, en el que los pacientes son monitoreados frecuentemente y en caso de no alcanzar metas de control son llevados a otras alternativas que no están dentro del alcance de la evaluación.

- Las ponderaciones de utilidad son constantes:

Es posible que los seres humanos cambien su percepción frente a los estados de salud en función del tiempo que permanecen en él, sin embargo en un año no se esperan diferencias significativas.

6.2. Variabilidad e incertidumbre

Para incorporar todos los posibles valores de los parámetros reportados en la literatura y evaluar su impacto sobre las conclusiones se condujeron análisis de sensibilidad univariados y probabilísticos.

Las siguientes tablas resumen los valores empleados en los análisis de sensibilidad univariados para todos los parámetros del modelo.

Tabla 39. Costos agrupados por los estados del modelo

| Variable | Valor base | Rango análisis de sensibilidad | | Fuente |
|------------------------------------|------------|--------------------------------|------------|----------|
| | | Mínimo | Máximo | |
| Costo de tratamiento de la DM2 | \$ 8.470 | \$ 8.144 | \$ 9.642 | ISS 2001 |
| Costo de hipoglucemia | \$ 217.051 | \$ 203.628 | \$ 251.455 | ISS 2001 |
| Costo de control de manejo de peso | \$ 6.850 | \$ 7.124 | \$ 8.110 | ISS 2001 |

En el análisis probabilístico a cada variable le fue asignada una distribución de probabilidad cuyos parámetros fueron calculados empleando su la media y desviación estándar. Distribuciones beta fueron asignadas a utilidades y probabilidades, debido a que los valores son continuos y están acotados entre 0 y 1; distribuciones uniformes para los parámetros clínicos, y gamma para los costos. A continuación se detallan los parámetros y distribución para cada variable del modelo.

Tabla 40. Distribución de las utilidades DM2

| Variable | Distribución utilizada | Parámetros de la distribución | | Fuente |
|--|------------------------|-------------------------------|----------|---------|
| | | α | β | |
| Utilidad de DM2 | Beta | 39,73 | 569,19 | (74,75) |
| Utilidad de hipoglucemia | Beta | 1599,24 | 37565,74 | (74) |
| Probabilidad hipoglucemia glibenclamida | Beta | 69,69 | 163,38 | (67) |
| Probabilidad hipoglucemia otras sulfonilureas | Beta | 86,73 | 580,44 | (67) |
| Probabilidad hipoglucemia inhibidores DPP-4 | Beta | 0,62 | 61,73 | (67) |
| Probabilidad hipoglucemia tiazolidinedionas | Beta | 5,86 | 287,26 | (67) |
| Probabilidad hipoglucemia agonista de receptor GLP-1 | Beta | 744,75 | 14150,25 | (67) |
| Probabilidad control glibenclamida | Beta | 36,52 | 38,31 | (67) |
| Probabilidad control otras sulfonilureas | Beta | 36,52 | 38,31 | (67) |

| Variable | Distribución utilizada | Parámetros de la distribución | | Fuente |
|---|------------------------|-------------------------------|---------|--------|
| | | α | β | |
| Probabilidad control inhibidores DPP-4 | Beta | 182,34 | 178,73 | (67) |
| Probabilidad control tiazolidinedionas | Beta | 1545,85 | 980,04 | (67) |
| Probabilidad control agonista de receptor GLP-1 | Beta | 787,69 | 1065,70 | (67) |

Tabla 41. Distribución de los costos asociados

| Variable | Distribución utilizada | Parámetros de la distribución | | Fuente |
|------------------------------------|------------------------|-------------------------------|-----------|-------------|
| | | α | λ | |
| Costo mes de metformina | Gamma | 31,15 | 4,77 | SISMED 2014 |
| Costo mes de glibenclamida | Gamma | 1137,60 | 2,66 | SISMED 2014 |
| Costo mes de glimepirida | Gamma | 55429,86 | 3,13 | SISMED 2014 |
| Costo mes de glicazida | Gamma | 183607,40 | 5,64 | SISMED 2014 |
| Costo mes de sitagliptina | Gamma | 1869336,03 | 20,87 | SISMED 2014 |
| Costo mes de linagliptina | Gamma | 1035500,30 | 14,43 | SISMED 2014 |
| Costo mes de vildagliptina | Gamma | 392432,59 | 5,69 | SISMED 2014 |
| Costo mes de saxagliptina | Gamma | 2072370,55 | 22,93 | SISMED 2014 |
| Costo mes de pioglitazona | Gamma | 3112850,19 | 36,53 | SISMED 2014 |
| Costo mes de exenatida | Gamma | 426979052,18 | 90,98 | SISMED 2014 |
| Costo dextrosa | Gamma | 704237,86 | 11,74 | SISMED 2014 |
| Costo de tratamiento de la DM2 | Gamma | 187703,90 | 22,16 | ISS 2001 |
| Costo de hipoglucemia | Gamma | 3479760,32 | 22,16 | ISS 2001 |
| Costo de control de manejo de peso | Gamma | 157865,50 | 22,16 | ISS 2001 |

Tabla 424. Distribución de los parámetros clínicos

| Variable | Distribución utilizada | Parámetros de la distribución | | Fuente |
|---|------------------------|-------------------------------|----------|--------|
| | | Inferior | Superior | |
| RR muerte DM2 | Uniforme | 1,79 | 1,91 | (70) |
| Dosis metformina | Uniforme | 1000 | 2000 | (67) |
| Probabilidad de estar en el rango terapéutico | Uniforme | 0,004 | 0,069 | (67) |

7. ANÁLISIS DE RESULTADOS

7.1. Análisis de costo-efectividad

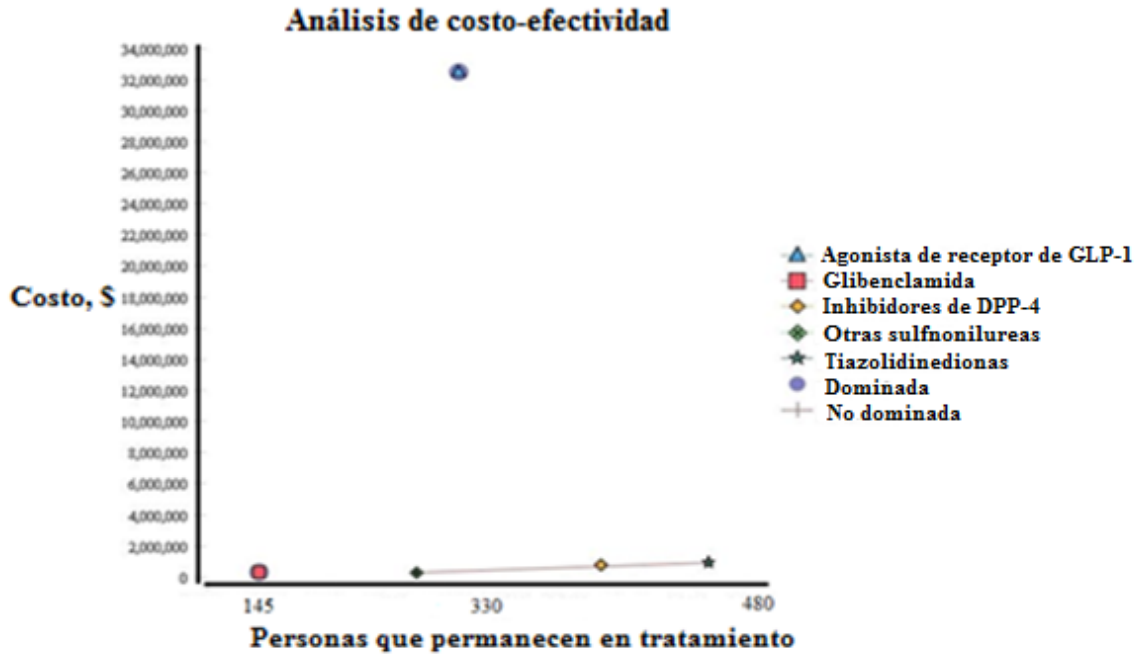
Todas las alternativas fueron comparadas frente a glibenclamida. La glibenclamida fue la opción de menor efectividad y por ser más costosa resultó dominada por las otras sulfonilureas. Todas las demás mostraron incrementos tanto en efectividad como en costos y únicamente los agonistas de receptor GLP 1 arrojaron una razón de costo efectividad incremental superior al umbral. La Tabla 5 contiene los resultados del caso base.

Tabla 435. Resultados del caso base (por cada mil pacientes)

| Alternativas | Costo | Costo incremental | Efectividad | Efectividad Incremental | Costo/ efectividad | Razón de costo-efectividad incremental |
|-------------------------------|-------------------|-------------------|-------------|-------------------------|--------------------|--|
| Glibenclamida | \$ 308.765.316 | | 145 | | \$ 2.129.416 | Dominada |
| Otras Sulfonilureas | \$ 259.645.705 | -\$ 49.119.611 | 268 | 123 | \$ 968.827 | N/A |
| Agonista de receptor de GLP-1 | \$ 32.465.472.339 | \$ 32.156.707.023 | 326 | 181 | \$ 99.587.338 | \$ 177.661.365 |
| Inhibidores de DPP-4 | \$ 777.927.698 | \$ 469.162.382 | 417 | 272 | \$ 1.865.534 | \$ 1.724.862 |
| Tiazolidinedionas | \$ 928.111.742 | \$ 619.346.426 | 472 | 327 | \$ 1.966.338 | \$ 1.894.026 |

En el **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se muestran los resultados de costo-efectividad entre los antidiabéticos orales de acuerdo al grupo farmacológico.

Gráfico 2. Resultados de costo-efectividad para el caso base



7.2. Resultados del análisis de incertidumbre

7.2.1. Análisis de sensibilidad determinístico

Las variables que más impacto tienen sobre las razones de costo efectividad incremental son la probabilidad de adherencia y la probabilidad de alcanzar las metas de control, sin embargo ninguna de estas, al emplear sus respectivos valores extremos reportados en la literatura, modifica las conclusiones. Los gráficos 2 al 5 muestran los gráficos de tornado.

Gráfico 3. Análisis de tornado (RCEI - Glibenclamida vs. Agonista de receptor de GLP-1)

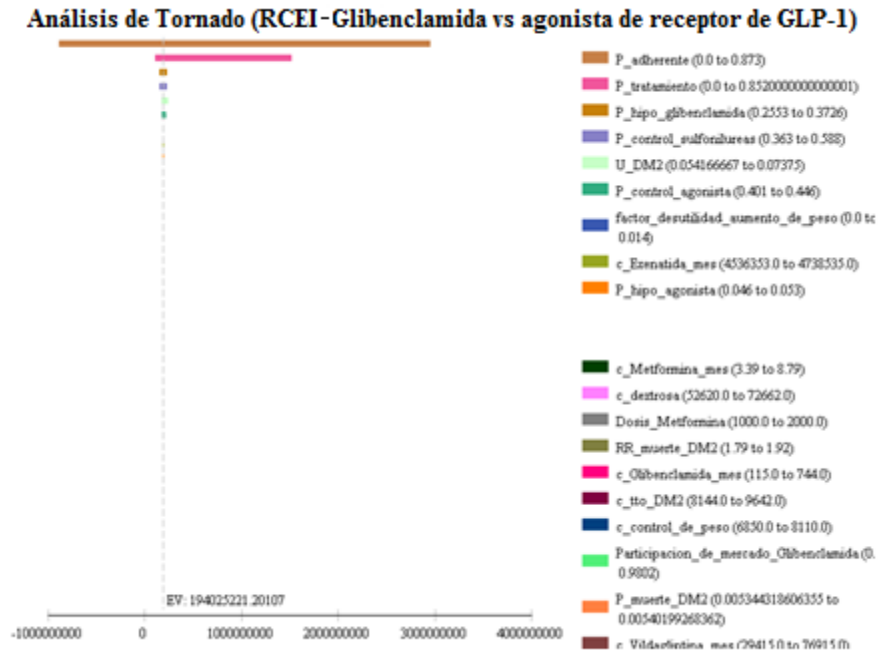


Gráfico 4. Análisis de tornado (RCEI - Glibenclamida vs. Otras Sulfonilureas)

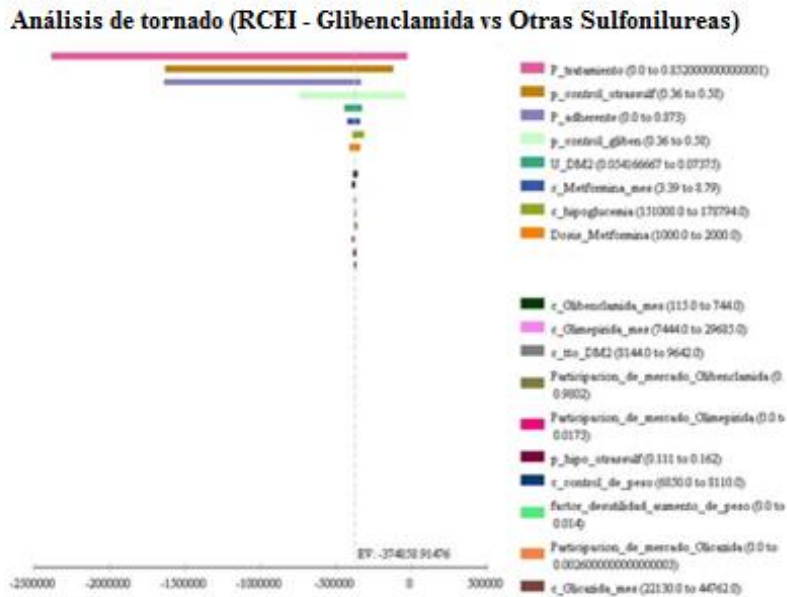


Gráfico 5. Análisis de tornado (RCEI - Glibenclamida vs. inhibidores DPP-4)

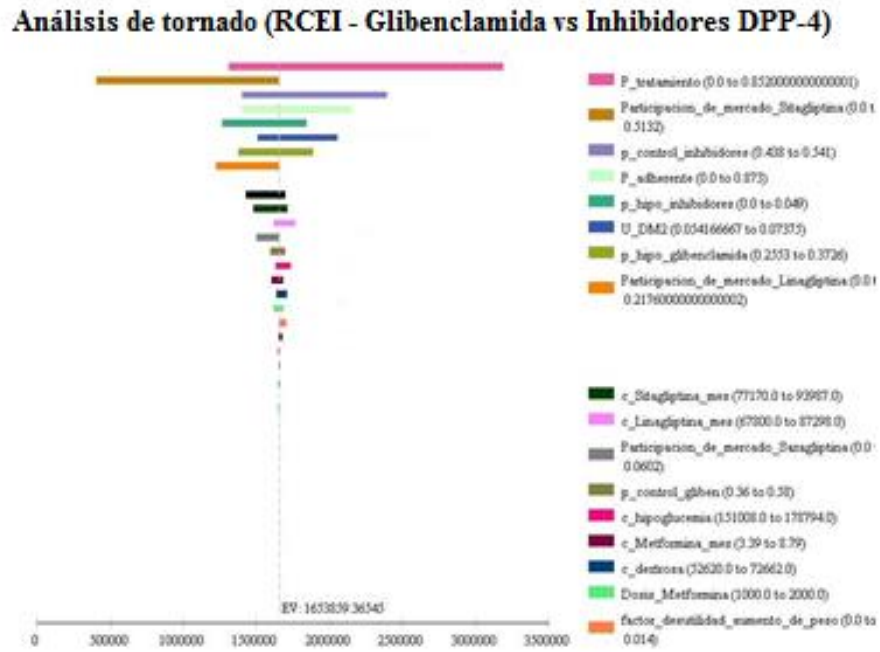
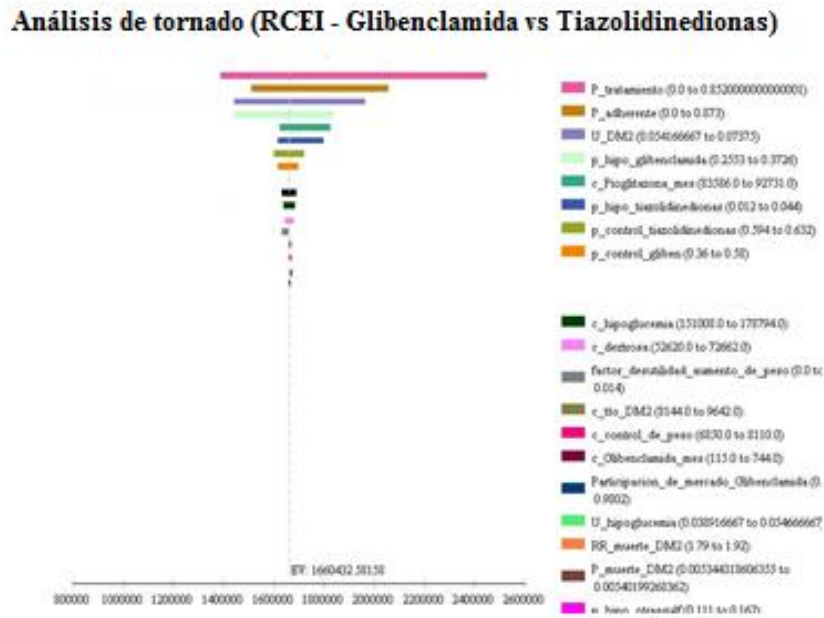


Gráfico 6. Análisis de tornado (RCEI - Glibenclamida vs. Tiazolidinedionas)



7.2.2. Análisis de sensibilidad probabilístico

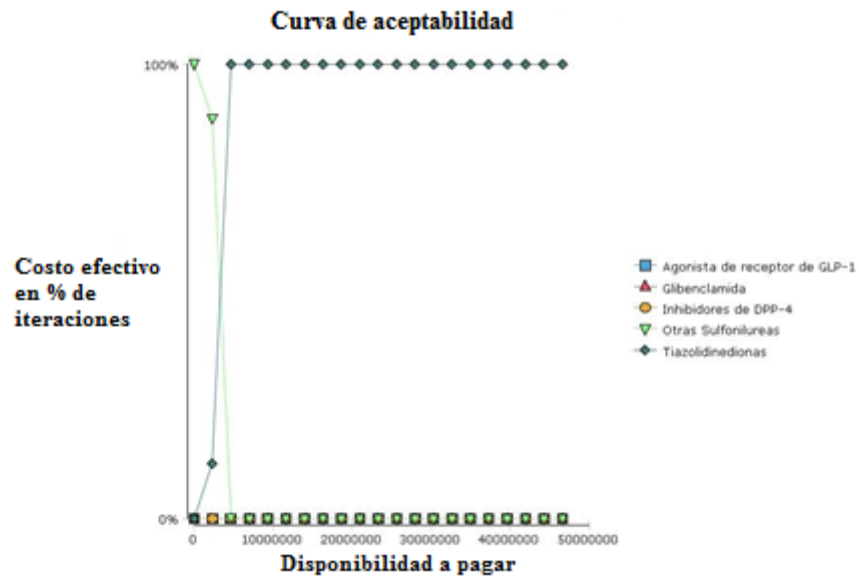
Debido a que los modelos de simulación y sus conclusiones pueden no ser sensibles ante cambios individuales en cada uno de sus parámetros, pero sí ante variaciones conjuntas, se efectuaron 10.000 simulaciones de Monte Carlo a partir de las distribuciones descritas en la sección 6.2, permitiendo la variación conjunta de todos los parámetros del modelo. Los resultados se muestran en el diagrama de dispersión (gráfico 6) y las curvas de aceptabilidad (grafico 7).

Gráfico 7. Diagrama de dispersión del análisis de sensibilidad probabilístico



El gráfico de dispersión muestra que la mayor variabilidad se encuentra en los parámetros asociados a la efectividad y que los costos no tienen un impacto considerable. Sin embargo las conclusiones no se ven afectadas.

Gráfico 8. Curva de aceptabilidad del análisis de sensibilidad probabilístico



Las curvas de aceptabilidad revelan que para una disposición a pagar inferior a \$ 5.000.000, por persona adicional que alcanza las metas de control, el grupo de las otras sulfonilureas tiene mayor probabilidad de ser costo-efectivo. Para umbrales superiores las tiazolidinedionas tienen mayor probabilidad de ser costo-efectivas.

8. DISCUSIÓN

8.1. Resumen de resultados

Los resultados exponen una similitud en los niveles de costos y efectividad entre los grupos farmacológicos que resultaron costo-efectivos, las otras sulfonilureas, los inhibidores de DPP-4 y las tiazolidinedionas.

La glibenclamida, tomada como comparador base, resulta dominada al ser más costosa y menos efectiva que las otras sulfonilureas, debido a su mayor probabilidad de presentar eventos adversos que disminuyen la adherencia e incrementan los costos.

La diferencia en los costos de los agonistas de receptor de GLP-1 frente a las demás alternativas es el factor principal para que no se encontrara dentro del grupo de alternativas costo efectivas.

Las conclusiones son robustas ante cambios en los parámetros del modelo.

8.2. Limitaciones del estudio

A pesar de la gran cantidad de publicaciones sobre la efectividad y seguridad de los medicamentos, estos estudios no tienen criterios similares en cuanto a la definición de las dosis de metformina, por lo tanto las comparaciones no se hacen mediante concentraciones fijas. Esto ocurre para todas las estrategias comparadas.

Existe otro tipo de limitaciones relacionadas con el tiempo de seguimiento de los estudios entre estos tipos de medicamentos, que no da cuenta de las posibles diferencias en el impacto de la terapia combinada de segunda línea en la frecuencia de complicaciones macro-vasculares, micro-vasculares y la mortalidad. Sin embargo el UKPDS (47) demostró que, en pacientes con DM2, el riesgo de complicaciones está fuertemente asociado a hiperglucemia, y a la reducción de la HbA1c, por lo que el antidiabético que permita a los pacientes estar en el rango terapéutico normal, que es el elemento que busca evaluar el modelo empleado en esta EE, también supondría menores complicaciones.

La evaluación no contempla todas las alternativas clínicas, otros antidiabéticos orales para controlar los niveles de glucosa en sangre en pacientes con DM2 no se comercializan en el país debido a que no han sido aprobados por el INVIMA. Igualmente, es posible que se desarrollen nuevos medicamentos para el tratamiento de esta patología. Un ejemplo es el caso de la dutogliptina que se encuentra en fase II y III de los ensayos clínicos para determinar su eficacia y la seguridad.

8.3. Futuras investigaciones

En caso que se cuente con nuevas alternativas o datos adicionales sobre el seguimiento a pacientes con DM2 que no alcanzaron las metas de control con metformina y les fue adicionado al esquema de tratamiento un segundo antidiabético, se requerirá actualizar la presente evaluación para incorporar estos elementos que podrían modificar las conclusiones.

9. CONCLUSIONES

Dentro del Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano, las sulfonilureas, diferentes a glibenclamida, los inhibidores de DPP-4 y las tiazolidinedionas son alternativas costo efectivas como segundo antidiabético, en adición a la metformina, para pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 que no alcanzaron las metas de control y no de las que no se conoce un riesgo adicional de sufrir complicaciones relacionadas a los efectos adversos de los medicamentos.

10. REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud y protección social. Guía Metodológica para la elaboración de Guías Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá D.C.: Ministerio de salud y protección social; 2014.
2. Neel JV. Diabetes *Mellitus*: A «Thrifty» Genotype Rendered Detrimental by «Progress»? Am J Hum Genet. diciembre de 1962;14(4):353-62.
3. American Heart Association. About Diabetes [Internet]. American Heart Association. 2012 [citado 26 de junio de 2014]. Recuperado a partir de: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Diabetes/AboutDiabetes/About-Diabetes_UCM_002032_Article.jsp
4. King H, Aubert RE, Herman WH. Global Burden of Diabetes, 1995–2025: Prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care. 9 de enero de 1998;21(9):1414-31.
5. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes Estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 5 de enero de 2004;27(5):1047-53.
6. Rodríguez Bolaños R de LÁ, Reynales Shigematsu LM, Jiménez Ruíz JA, Juárez Márquez SA, Hernández Ávila M. [Direct costs of medical care for patients with type 2 diabetes *mellitus* in Mexico micro-costing analysis]. Rev Panam Salud Pública Pan Am J Public Health. diciembre de 2010;28(6):412-20.
7. WHO | Diabetes [Internet]. WHO. [citado 26 de junio de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
8. Waugh N, Scotland G, McNamee P, Gillett M, Brennan A, Goyder E, et al. Screening for type 2 diabetes: literature review and economic modelling. Health Technol Assess Winch Engl. mayo de 2007;11(17):iii - iv, ix - xi, 1-125.

9. De Vries F, Denig P, Visser S, Hak E, Postma M. Cost-Effectiveness of Statins for Primary Prevention in Patients Newly Diagnosed with Type 2 Diabetes in The Netherlands. *Value Health*. 2014;17:223-30.
10. Aschner P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. Bogotá D.C.: Avances en diabetología; 2010. p. 95-100.
11. Diana Tamayo. Diabetes en Colombia: costos asociados con su cuidado. *Obs Diabetes Colomb*. 2013;1-8.
12. González JC, Walker JH, Einarson TR. Cost-of-illness study of type 2 diabetes *mellitus* in Colombia. *Rev Panam Salud Pública Pan Am J Public Health*. julio de 2009;26(1):55-63.
13. Standards of Medical Care in Diabetes--2013. *Diabetes Care*. enero de 2013;36(Suppl 1):S11-66.
14. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: Scientific review. *JAMA*. 16 de enero de 2002;287(3):360-72.
15. Nathan DM. Finding New Treatments for Diabetes — How Many, How Fast . . . How Good? *N Engl J Med*. 2007;356(5):437-40.
16. Monami M, Vitale V, Ambrosio ML, Bartoli N, Toffanello G, Ragghianti B, et al. Effects on lipid profile of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, pioglitazone, acarbose, and sulfonylureas: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Adv Ther*. septiembre de 2012;29(9):736-46.
17. Davidson JA. The placement of DPP-4 inhibitors in clinical practice recommendations for the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. diciembre de 2013;19(6):1050-61.
18. Zhan M, Xu T, Wu F, Tang Y. Sitagliptin in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Evid-Based Med*. agosto de 2012;5(3):154-65.
19. Schopman JE, Simon ACR, Hoefnagel SJM, Hoekstra JBL, Scholten RJPM, Holleman F. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes *mellitus* treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. enero de 2014;30(1):11-22.
20. Haynes RB, McKibbon KA, Wilczynski NL, Walter SD, Werre SR, Hedges Team. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. *BMJ*. 21 de mayo de 2005;330(7501):1179.
21. ABDULGANIYU G, FOLA T. COST-COST ANALYSIS OF ANTI-DIABETIC THERAPY IN A TERTIARY HEALTHCARE INSTITUTION, NORTH-EASTERN NIGERIA. *Int J Pharm Pharm Sci [Internet]*.

2014 [citado 19 de septiembre de 2014];6(2). Recuperado a partir de:
<http://www.ijppsjournal.com/Vol6Issue2/8786.pdf>

22. Grzeszczak W, Czupryniak L, Kolasa K, Sciborski C, Lomon ID, McEwan P. The Cost-Effectiveness of Saxagliptin Vs. NPH Insulin When Used in Combination with Other Oral Antidiabetes Agents in the Treatment of Type 2 Diabetes *Mellitus* in Poland. *Diabetes Technol Ther*. 8 de noviembre de 2011;14(1):65-73.
23. Chilcott J, Wight J, Lloyd Jones M, Tappenden P. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of pioglitazone for type 2 diabetes *mellitus*: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2001;5(19):1-61.
24. Coyle D, Palmer AJ, Tam R. Economic evaluation of pioglitazone hydrochloride in the management of type 2 diabetes *mellitus* in Canada. *PharmacoEconomics*. 2002;20 Suppl 1:31-42.
25. Czoski-Murray C, Warren E, Chilcott J, Beverley C, Psyllaki MA, Cowan J. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pioglitazone and rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess Winch Engl*. abril de 2004;8(13):iii, ix - x, 1-91.
26. Davies MJ, Chubb BD, Smith IC, Valentine WJ. Cost-utility analysis of liraglutide compared with sulphonylurea or sitagliptin, all as add-on to metformin monotherapy in Type 2 diabetes *mellitus*. *Diabet Med*. marzo de 2012;29(3):313-20.
27. Díaz de León-Castañeda C, Altagracia-Martínez M, Kravzov-Jinich J, Cárdenas-Elizalde M del R, Moreno-Bonett C, Martínez-Núñez JM. Cost-effectiveness study of oral hypoglycemic agents in the treatment of outpatients with type 2 diabetes attending a public primary care clinic in Mexico City. *Clin Outcomes Res CEOR*. 2012;4:57-65.
28. DeKoven M, Lee WC, Bouchard J, Massoudi M, Langer J. Real-World Cost-Effectiveness: Lower Cost of Treating Patients to Glycemic Goal with Liraglutide vs. Exenatide. *Adv Ther*. 1 de febrero de 2014;31(2):202-16.
29. Erhardt W, Bergenheim K, Duprat-Lomon I, McEwan DP. Cost Effectiveness of Saxagliptin and Metformin vs. Sulfonylurea and Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes *Mellitus* in Germany. *Clin Drug Investig*. 1 de marzo de 2012;32(3):189-202.
30. Gao L, Zhao F-L, Li S-C. Cost-utility analysis of liraglutide vs. glimepiride as add-on to metformin in type 2 diabetes patients in China. *Int J Technol Assess Health Care*. octubre de 2012;28(4):436-44.

31. Goodall G, Jendle JH, Valentine WJ, Munro V, Brandt AB, Ray JA, et al. Biphasic insulin aspart 70/30 vs. insulin glargine in insulin naïve type 2 diabetes patients: modelling the long-term health economic implications in a Swedish setting. *Int J Clin Pract.* junio de 2008;62(6):869-76.
32. Granström O, Bergenheim K, McEwan P, Sennfalt K, Henriksson M. Cost-effectiveness of saxagliptin (Onglyza®) in type 2 diabetes in Sweden. *Prim Care Diabetes.* julio de 2012;6(2):127-36.
33. Kabadi UM. Cost-effective management of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes using oral agents. *Manag Care Langhorne Pa.* julio de 2004;13(7):48-9, 53-6, 58-9.
34. Klarenbach S, Cameron C, Singh S, Ur E. Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes *mellitus* inadequately controlled on metformin. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 8 de noviembre de 2011;183(16):E1213-20.
35. Law AV, Pathak DS, Segraves AM, Weinstein CR, Arneson WH. Cost-effectiveness analyses of the conversion of patients with non-insulin-dependent diabetes *mellitus* from glipizide to glyburide and of the accompanying pharmacy follow-up clinic. *Clin Ther.* septiembre de 1995;17(5):977-87.
36. Lee WC, Conner C, Hammer M. Results of a model analysis of the cost-effectiveness of liraglutide vs. exenatide added to metformin, glimepiride, or both for the treatment of type 2 diabetes in the United States. *Clin Ther.* septiembre de 2010;32(10):1756-67.
37. Lee WC, Conner C, Hammer M. Cost-effectiveness of liraglutide vs. rosiglitazone, both in combination with glimepiride in treatment of type 2 diabetes in the US. *Curr Med Res Opin.* 25 de febrero de 2011;27(5):897-906.
38. Palmer AJ, Roze S, Lammert M, Valentine WJ, Minshall ME, Nicklasson L, et al. Comparing the Long-term Cost-effectiveness of Repaglinide Plus Metformin Vs. Nateglinide Plus Metformin in Type 2 Diabetes Patients with Inadequate Glycaemic Control: An Application of the CORE Diabetes Model in Type 2 Diabetes. *Curr Med Res Opin.* enero de 2004;20(s1):S41-51.
39. Ramsdell JW, Braunstein SN, Stephens DJM, Bell CF, Botteman MF, Devine ST. Economic Model of First-Line Drug Strategies to Achieve Recommended Glycaemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes *Mellitus*. *PharmacoEconomics.* 1 de agosto de 2003;21(11):819-37.
40. Schwartz S, Sievers R, Strange P, Lyness WH, Hollander P, INS-2061 Study Team. Insulin 70/30 mix plus metformin vs. triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs: efficacy, safety, and cost analysis. *Diabetes Care.* agosto de 2003;26(8):2238-43.

41. Schwarz B, Gouveia M, Chen J, Nocea G, Jameson K, Cook J, et al. Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab.* 1 de junio de 2008;10:43-55.
42. Charles MS, Minshall ME, Pandya BJ, Baran RW, Tunis SL. A cost-effectiveness analysis of pioglitazone plus metformin compared with rosiglitazone plus metformin from a third-party payer perspective in the US. *Curr Med Res Opin.* 28 de abril de 2009;25(6):1343-53.
43. Tucker DMD, Palmer AJ. The cost-effectiveness of interventions in diabetes: A review of published economic evaluations in the UK setting, with an eye on the future. *Prim Care Diabetes.* abril de 2011;5(1):9-17.
44. Tunis SL, Sauriol L, Minshall ME. Cost Effectiveness of Insulin Glargine plus Oral Antidiabetes Drugs Compared with Premixed Insulin Alone in Patients with Type 2 Diabetes *Mellitus* in Canada: *Appl Health Econ Health Policy.* julio de 2010;8(4):267-80.
45. Valentine WJ, Palmer AJ, Lammert M, Langer J, Brändle M. Evaluating the Long-Term Cost-Effectiveness of Liraglutide Vs. Exenatide BID in Patients With Type 2 Diabetes Who Fail to Improve With Oral Antidiabetic Agents. *Clin Ther.* noviembre de 2011;33(11):1698-712.
46. Ward A, O'Brien JA, Salas M. Cost-effectiveness of oral hypoglycaemic agents for the treatment of type 2 diabetes *mellitus*. *Expert Opin Pharmacother.* abril de 2005;6(4):601-8.
47. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol.* noviembre de 1999;48(5):643-8.
48. Palmera AJ, Rozea S, Valentinea WJ, Minshallb ME, Foosa V, Luratia FM, et al. Validation of the CORE Diabetes Model Against Epidemiological and Clinical Studies. *Curr Med Res Opin.* 1 de enero de 2004;20(s1):S27-40.
49. Cameron CG, Bennett HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes *mellitus*. *Can Med Assoc J.* 17 de febrero de 2009;180(4):400-7.
50. Cohen N, Minshall MME, Sharon-Nash L, Zakrzewska K, Valentine WJ, Palmer AJ. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion vs. Multiple Daily Injections of Insulin. *PharmacoEconomics.* 1 de octubre de 2007;25(10):881-97.
51. Dong FB, Sorensen SW, Manninen DL, Thompson TJ, Narayan V, Orians CE, et al. Cost effectiveness of ACE inhibitor treatment for patients with type 1 diabetes *mellitus*. *PharmacoEconomics.* 2004;22(15):1015-27.

52. Gschwend MH, Aagren M, Valentine WJ. Cost-effectiveness of insulin detemir compared with neutral protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a basal-bolus regimen in five European countries. *J Med Econ.* junio de 2009;12(2):114-23.
53. Kamble S, Schulman KA, Reed SD. Cost-Effectiveness of Sensor-Augmented Pump Therapy in Adults with Type 1 Diabetes in the United States. *Value Health.* julio de 2012;15(5):632-8.
54. Nørgaard K, Sohlberg A, Goodall G. [Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion therapy for type 1 diabetes]. *Ugeskr Laeger.* 5 de julio de 2010;172(27):2020-5.
55. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, et al. The CORE Diabetes Model: Projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes *mellitus* (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. *Curr Med Res Opin.* agosto de 2004;20 Suppl 1:S5-26.
56. Drummond MF. Métodos para la Evaluación Económica de Los Programas de Asistencia Sanitaria. Ediciones Díaz de Santos; 2001. 382 p.
57. Group TDDPPR. The 10-Year Cost-Effectiveness of Lifestyle Intervention or Metformin for Diabetes Prevention An intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. *Diabetes Care.* 1 de abril de 2012;35(4):723-30.
58. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 12 de junio de 2008;358(24):2560-72.
59. Kahn SE, Haffner SM, Heise M a, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* diciembre de 2006;355(23):2427-43.
60. Dormandy J a, Charbonnel B, Eckland DJ a, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* octubre de 2005;366(9493):1279-89.
61. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* junio de 2012;35(6):1364-79.
62. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and

- adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. enero de 2009;32(1):193-203.
63. Drucker DJ, Nauck M a. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. noviembre de 2006;368(9548):1696-705.
 64. Colombia. Sala especial de seguimiento a la orden vigésimo segunda de la sentencia T-760/2008. 2008.
 65. De Salazar L, Jackson S, Shiell A. Guía de evaluación económica en promoción de la salud. 2007 [citado 25 de septiembre de 2014]; Recuperado a partir de: <http://www.bvsde.ops-oms.org/bvsacd/cd68/evalecoprom.pdf>
 66. Simmons RK, Echouffo-Tcheugui JB, Sharp SJ, Sargeant LA, Williams KM, Prevost AT, et al. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 17 de noviembre de 2012;380(9855):1741-8.
 67. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA*. 14 de abril de 2010;303(14):1410-8.
 68. Walz L, Pettersson B, Rosenqvist U, Deleskog A, Journath G, Wändell P. Impact of symptomatic hypoglycemia on medication adherence, patient satisfaction with treatment, and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Patient Prefer Adherence*. abril de 2014;593.
 69. Pachón A. Proyecciones municipales 2006-2020 [Internet]. 2008. Recuperado a partir de: http://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/proyepobla06_20/MProyeccionesMunicipalesedadsexo.pdf
 70. Nwaneri C, Cooper H, Bowen-Jones D. Mortality in Type 2 Diabetes *Mellitus*. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2013;13(4):192-207.
 71. Nita ME, Eliaschewitz FG, Ribeiro E, Asano E, Barbosa E, Takemoto M, et al. Cost-effectiveness and budget impact of saxagliptine as additional therapy to metformin for the treatment of diabetes *mellitus* type 2 in the brazilian private health system. *Rev Assoc Médica Bras*. junio de 2012;58(3):294-301.
 72. Gaede P, Valentine WJ, Palmer AJ, Tucker DMD, Lammert M, Parving H-H, et al. Cost-effectiveness of intensified vs. conventional multifactorial intervention in type 2 diabetes: results and projections from the Steno-2 study. *Diabetes Care*. agosto de 2008;31(8):1510-5.

73. Dalziel K, Segal L. Time to give nutrition interventions a higher profile: cost-effectiveness of 10 nutrition interventions. *Health Promot Int.* 1 de diciembre de 2007;22(4):271-83.
74. Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Curr Med Res Opin.* agosto de 2006;22(8):1523-34.
75. Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating Utility Values for Health States of Type 2 Diabetic Patients Using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making.* 1 de agosto de 2002;22(4):340-9.
76. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC, Cigarroa JE, et al. Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2014;

11. ANEXOS

Anexo 1. Herramienta 7-E. Lista de chequeo de Phillips para evaluación de modelos

| DIMENSIONES DE CALIDAD | Dalsgaard E.- M, (2010) (23) | | Hoerger TJ, (2004) (12) | | Khunti K, (2012) (25) | | Mohan V, (2011) (26) | | Mortaz S, (2012) (27) | | Shirasaya K, (1999) (11) | | Zhang YL; (2013) (30) | |
|---|---------------------------------|----|----------------------------|----|--------------------------|----|-------------------------|----|--------------------------|----|-----------------------------|----|--------------------------|----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| Problema de decisión | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se ha establecido claramente el problema de decisión? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| ¿El objetivo de la evaluación y del modelo especificado es consistente con el problema de decisión? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| ¿Se ha especificado el tomador de decisión principal a quien va dirigido el modelo? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Perspectiva | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se ha establecido y justificado la perspectiva del modelo? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Son consistentes los <i>inputs</i> del modelo con la perspectiva establecida? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| ¿Son los desenlaces del modelo consistentes con la perspectiva y los objetivos de este? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| Estructura | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Es consistente la estructura del modelo con la teoría de la condición de salud que está siendo evaluada? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |

| | Dalsgaard E.- M, (2010) (23) | | Hoerger TJ, (2004) (12) | | Khunti K, (2012) (25) | | Mohan V, (2011) (26) | | Mortaz S, (2012) (27) | | Shirasaya K, (1999) (11) | | Zhang YL; (2013) (30) | |
|--|---------------------------------|-----|----------------------------|----|--------------------------|----|-------------------------|----|--------------------------|-----|-----------------------------|-----|--------------------------|-----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Las fuentes de los datos usados para desarrollar el modelo han sido especificadas? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| ¿Las relaciones causales dentro de la estructura del modelo han sido justificadas? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| Estrategias y comparadores | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se han definido claramente las opciones que se evaluarán? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| ¿Se han incluido todas las opciones posibles dentro de la evaluación? | X | | | X | X | | | | X | | X | | X | |
| ¿Se ha justificado la exclusión de alguna alternativa posible? | | N/A | | X | N/A | | | | | N/A | | N/A | | N/A |
| Tipo de modelo | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se ha especificado el modelo? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| ¿El tipo de modelo usado es el adecuado para el problema? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| Horizonte temporal | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿El horizonte temporal usado es suficiente para reflejar todas las diferencias importantes entre las opciones? | X | | X | | X | | | X | X | | X | | X | |
| ¿Se ha especificado y justificado claramente el horizonte temporal del modelo, la duración del tratamiento y la duración de los efectos del tratamiento? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| Vías o estados de enfermedades | | | | | | | | | | | | | | |

| | Dalsgaard E.- M, (2010) (23) | | Hoerger TJ, (2004) (12) | | Khunti K, (2012) (25) | | Mohan V, (2011) (26) | | Mortaz S, (2012) (27) | | Shirasaya K, (1999) (11) | | Zhang YL; (2013) (30) | |
|--|---------------------------------|-----|----------------------------|----|--------------------------|-----|-------------------------|----|--------------------------|----|-----------------------------|-----|--------------------------|-----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Los estados o vías de la enfermedad reflejan el proceso biológico subyacente de la enfermedad y el impacto de las intervenciones? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| Duración del ciclo | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Ha sido justificado y definido la longitud del ciclo? | | N/A | X | | | N/A | | | X | | | N/A | | N/A |
| Identificación de datos | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Los métodos para identificación de datos han sido transparentes y apropiados? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| ¿Ha sido justificado la elección del algún tipo particular de fuente de datos? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| ¿Se ha puesto particular atención para identificar aquellos datos usados para los parámetros más importantes del modelo? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| ¿Se ha evaluado adecuadamente la calidad de los datos? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| En caso de haber usado opinión de expertos, ¿los métodos han sido descritos y justificados? | | N/A | X | | | N/A | | | X | | X | | | X |
| Modelamiento de datos | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿La metodología de modelamiento de datos está basada y justificada por métodos epidemiológicos y estadísticos? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |

| | Dalsgaard E.- M, (2010) (23) | | Hoerger TJ, (2004) (12) | | Khunti K, (2012) (25) | | Mohan V, (2011) (26) | | Mortaz S, (2012) (27) | | Shirasaya K, (1999) (11) | | Zhang YL; (2013) (30) | |
|--|---------------------------------|----|----------------------------|----|--------------------------|-----|-------------------------|----|--------------------------|----|-----------------------------|-----|--------------------------|-----|
| DIMENSIONES DE CALIDAD | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| Datos de base | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿La elección de datos de base ha sido descrita y justificada? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| ¿Las probabilidades de transición han sido calculadas apropiadamente? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| ¿Se han aplicado correcciones de mitad de ciclo tanto a costos como a desenlaces? | | X | | X | | N/A | | | | X | | N/A | | N/A |
| En caso de no haber aplicada correcciones de mitad de ciclo, ¿se justificó su no uso? | | X | | X | | N/A | | | | X | | N/A | | N/A |
| Efectos de tratamiento | | | | | | | | | | | | | | |
| Si se han obtenido datos de efecto de tratamiento de estudios clínicos, ¿estos se han sintetizado usando las técnicas adecuadas? | X | | X | | | X | | | X | | X | | X | |
| ¿Los métodos y supuestos usados para extrapolar resultados de corto plazo para desenlaces finales han sido documentados y justificados? ¿y los supuestos de las alternativas exploradas usando análisis de sensibilidad? | | X | X | | | X | | | X | | X | | | X |
| ¿Los supuestos respecto al efecto continuado del tratamiento una vez que este ha finalizado han sido documentados y justificados usando un análisis de sensibilidad? | | X | X | | | X | | | X | | X | | X | |

| | Dalsgaard E.- M, (2010) (23) | | Hoerger TJ, (2004) (12) | | Khunti K, (2012) (25) | | Mohan V, (2011) (26) | | Mortaz S, (2012) (27) | | Shirasaya K, (1999) (11) | | Zhang YL; (2013) (30) | |
|--|---------------------------------|-----|----------------------------|----|--------------------------|-----|-------------------------|-----|--------------------------|----|-----------------------------|-----|--------------------------|-----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | |
| Costos | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Los costos han sido descritos y justificados? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| ¿La fuente de costos ha sido documentada? | X | | X | | X | | | | X | | | X | X | |
| ¿La tasa de descuento ha sido documentada y justificada? | | X | X | | | X | | | X | | X | | | X |
| Utilidades | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Los datos de utilidad han sido documentados apropiadamente? | | N/A | X | | | N/A | | N/A | X | | | N/A | | N/A |
| ¿Las fuentes de los datos de utilidad han sido documentadas? | | N/A | X | | | N/A | | | X | | | N/A | | N/A |
| ¿Han sido descritos adecuadamente los métodos para obtener los datos de utilidad? | | N/A | X | | | N/A | | | X | | | N/A | | N/A |
| Incorporación de datos | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Todos los datos del modelo han sido descritos y referenciados? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| ¿Los supuestos y la elección de datos han sido hechos explícitos y justificados? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| ¿El proceso de incorporación de datos ha sido transparente? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| En caso de haber usado distribuciones para los parámetros, ¿estos han sido descritos y justificados? | | X | X | | | X | | | | X | | X | | X |
| Evaluación de la incertidumbre | | | | | | | | | | | | | | |

| | Dalsgaard E.- M, (2010) (23) | | Hoerger TJ, (2004) (12) | | Khunti K, (2012) (25) | | Mohan V, (2011) (26) | | Mortaz S, (2012) (27) | | Shirasaya K, (1999) (11) | | Zhang YL; (2013) (30) | |
|--|---------------------------------|----|----------------------------|----|--------------------------|----|-------------------------|----|--------------------------|----|-----------------------------|----|--------------------------|----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se evaluó los cuatro tipos principales de incertidumbre (metodológica, estructural, parámetros y heterogeneidad)? | | X | X | | | X | | | | X | | X | | X |
| En caso de no haberse realizado, ¿se justificó su omisión? | | X | X | | | X | | | | X | | X | | X |
| Incertidumbre metodológica | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿La incertidumbre metodológica ha sido manejada corriendo el modelo con supuestos metodológicos diferentes? | | X | X | | | X | | | X | | X | | X | |
| Incertidumbre estructural | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se evaluó la incertidumbre estructural usando análisis de sensibilidad? | | X | X | | | X | | | X | | X | | X | |
| Incertidumbre por heterogeneidad | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se evaluó la incertidumbre por heterogeneidad usando el modelo en subgrupos poblacionales diferentes? | | X | X | | | X | | | X | | X | | X | |
| Incertidumbre de parámetros | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Los métodos para evaluar la incertidumbre de parámetros han sido apropiados? | | X | X | | | X | | | | X | | X | X | |
| Si los parámetros fueron representados por estimaciones puntuales, ¿los rangos usados en el | | X | X | | | X | | | | X | | X | | X |

| | Dalsgaard E.- M, (2010) (23) | | Hoerger TJ, (2004) (12) | | Khunti K, (2012) (25) | | Mohan V, (2011) (26) | | Mortaz S, (2012) (27) | | Shirasaya K, (1999) (11) | | Zhang YL; (2013) (30) | |
|--|---------------------------------|----|----------------------------|----|--------------------------|----|-------------------------|----|--------------------------|----|-----------------------------|----|--------------------------|----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | |
| análisis de sensibilidad han sido documentados y justificados? | | | | | | | | | | | | | | |
| Consistencia interna | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Hay evidencia que la lógica matemática del modelo ha sido evaluada? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| Consistencia externa | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Los resultados contra-intuitivos han sido explicados y justificados? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| Si los resultados de los modelos son comparados con datos independientes, ¿son las diferencias explicadas y justificadas? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |
| ¿Los resultados han sido comparados con los resultados de otros modelos y las similitudes o diferencias han sido justificadas? | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | |

Anexo 2. Herramienta 4-E. Formato estándar para reportar el marco de la EE

| |
|--|
| <p>Define y justifica la perspectiva</p> <p>Dado que el análisis económico se puede llevar a cabo desde diferentes perspectivas, y de acuerdo con la elección los costos y las efectividades del tratamiento, las conclusiones pueden diferir de manera significativa (65). La evaluación económica se realizó bajo la perspectiva del SGSSS o tercero pagador, siguiendo las recomendaciones de la GM (1) en cuanto a que no hay suficiente información para conducir una EE desde la perspectiva social. Además, dado que el horizonte temporal del modelo es corto, el acotar la perspectiva puede que no cambie las conclusiones y que adicionalmente no genere cambios significativos en la evaluación.</p> |
| <p>Define grupos y subgrupos de pacientes y justifique su elección</p> <p>Pacientes adultos con DM2 que ya iniciaron tratamiento farmacológico con metformina, los cuales presentan una respuesta clínica inadecuada en presencia de una terapia en tanto no han alcanzado metas de control. Por lo tanto, se recomienda la combinación de medicamentos para disminuir el nivel de glucosa.</p> |
| <p>Define el ámbito de atención</p> <p>Ámbito hospitalario.</p> |
| <p>Define horizonte temporal y justifica su elección</p> <p>Se utilizó un horizonte temporal para el tratamiento de segunda línea de DM2 correspondiente a un año, ya que eso permite capturar diferentes efectos del tratamiento. Dada la evidencia clínica de los estudios UKPDS (47) y ADDITION (66) en este tiempo, no se espera que se desarrolle alguna de las complicaciones micro o macro vasculares de la diabetes.</p> <p>Además, existen otros antidiabéticos orales para controlar los niveles de glucosa en sangre junto con la dieta y el ejercicio en pacientes con DM2, que no se comercializan en el país dado que no han sido aprobados por el INVIMA. Igualmente, es posible que se desarrollen nuevos medicamentos para el tratamiento de esta patología, por ejemplo, el caso de la dutogliptina que se encuentra en fase II y III de los ensayos clínicos para determinar la eficacia y la seguridad de este fármaco.</p> |
| <p>Define alcance de las comparaciones, tipo de EE y justifica su elección</p> <p>En este caso, se realiza un análisis de costo-efectividad con el fin de evaluar la relación entre costo y efecto de los fármacos de la segunda línea para DM2, donde los efectos de las alternativas que se van a comparar se miden en las mismas unidades clínicas o naturales, en particular, eventos evitados en mortalidad y morbilidad incluyendo AVAC.</p> |

Define desenlaces

La decisión farmacológica en el tratamiento de la DM2 radica en escoger aquel fármaco que presente mejor eficacia en el control a largo plazo de sus pacientes. Este control se ve reflejado en el comportamiento de los niveles de HbA1c bajo dicha terapia, así mismo, el UKPDS demostró que el buen control medido en los niveles de hemoglobina asocia con un menor riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares (47). De acuerdo con esto, los desenlaces que se tuvieron en cuenta son: los niveles de HbA1c, número de eventos adversos, número de abandonos y adicionalmente se tuvo en cuenta los AVAC. Este desenlace refleja las ganancias derivadas de la reducción de eventos adversos y de mortalidad en un paciente, en términos de años de bienestar.

Define y describe las alternativas de tratamiento o intervención y justifica su elección o exclusión

Pese a que tiene más de 50 años de uso clínico, la metformina fue más eficaz que la modificación del estilo de vida, generando un ahorro para la primera línea en el tratamiento de la DM2. (57). Sin embargo, cuando hay una falla en el tratamiento, hay evidencia suficiente para elegir otro tratamiento. Dentro del grupo de tipo de antidiabéticos orales disponibles en Colombia, que sirven para la reducción de la hemoglobina glicosilada, se encuentran los siguientes grupos farmacológicos: las sulfonilureas, las tiazolidinedonas, agonista de receptor de GLP-1 y los inhibidores DPP4.

Las sulfonilureas reducen, además, el riesgo de complicaciones microvasculares y, a largo plazo, también las macrovasculares (47,57) que se asocian con aumento de peso y riesgo moderado de hipoglucemia (58). Dentro de las opciones farmacéuticas de este grupo se encuentran la glipizida, gliclazida, glimepirida y glibenclamida.

Las tiazolidinedonas pueden tener un efecto más duradero en el tratamiento con respecto a la metformina y las sulfonilureas (59), debido a que se asocian a un bajo riesgo de hipoglucemia. Sin embargo, estas se asocian a ganancia de peso y otros efectos adversos como edema por retención de líquidos, falla cardíaca y fracturas óseas (60,61). La opción farmacéutica asociada a evaluar es la pioglitazona. Por otro lado, la comercialización de la rosiglitazona se suspendió del mercado colombiano por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), teniendo en cuenta las medidas tomadas la Agencia Sanitaria de Europa, *European Medicines Agency* (EMA) y la Agencia Sanitaria de Estados Unidos *Food and Drug Administration* (FDA) sobre los eventos adversos asociados a este fármaco.

Agonista de receptor de GLP-1 (exenatida) presenta, como mayor ventaja, disminución del peso corporal en los pacientes, pero se asocia con la presencia de eventos gastrointestinales adversos (62).

Los inhibidores de DPP-4 no tienen efecto sobre el peso corporal ni producen hipoglucemia (61,63). Dentro de las opciones farmacéuticas en Colombia se encuentra: la sitagliptina, saxagliptina, linagliptina y vildagliptina. Su uso se encuentra aprobado en Europa y en Estados Unidos (con la excepción de la vildagliptina) y en otros países latinoamericanos. Existen otros medicamentos de este grupo farmacológico, pero que aún no ha sido aprobada su comercialización.

Se excluyen dentro de la EE otros grupos de fármacos como los inhibidores de alfa glicosidasa, agonistas de dopamina y pramlintide, entre otros. Estos son indicados para DM2 pero, debido a su baja efectividad y alta tasa de efectos adversos, no están recomendados como segunda línea de tratamiento.

| Año | País | Ámbito de estudio | Población de estudio | Perspectiva | Horizonte temporal | Intervención | Comparador (es) | Tipo de estudio EE | Efectos salud | Costos | Fuente datos desenlace | Resultados | Conclusiones | Fuentes de financiación |
|------|----------------|----------------------------|--|----------------|---------------------|--|---|--------------------|---|---|---|---|---|-------------------------|
| 2014 | Nigeria | Hospitalario | Pacientes con DM2 | Pacientes | No data | Antidiabéticos de marca: glibenclámda, metformina y Clopropamida | Antidiabéticos genéricos: glibenclámda, metformina y Clopropamida | Costo-minimizaci3n | Glucemia en ayunas y la hemoglobina glicosilada (HbA1c) | El costo por dosis diaria definida (DDD) expresado en Naira (Moneda oficial) | Muestra aleatoria de pacientes tratados en el hospital entre 1983-2009. Se recolect3 informaci3n de 1200 pacientes. | Los productos de marca fueron m3s frecuentemente prescritos que los productos genéricos. En test de Student mostr3 que hubo una diferencia estadísticamente significativa en el coste medio por DDD de los productos equivalentes de marca y genéricos para todos los medicamentos anti-diabéticos. | El estudio muestra que los productos de marca fueron prescritos con mayor frecuencia, No hay racionalidad en la prescripci3n de medicamentos de marca siempre que un genérico est3 disponible y hay garantía de su eficacia | No declaran |
| 2012 | Estados Unidos | Hospitalario y ambulatorio | Pacientes entre 25 y 64 años cuya diabetes no fue controlada con metformina en monoterapia | Tercer pagador | Expectativa de vida | Saxagliptina+ metformina | Glipizida (Sulfonilurea) +metformina | Costo-efectividad | <ul style="list-style-type: none"> •Hipoglucemia •Ganancia de peso •Duraci3n del tratamiento •Calidad de vida | <ul style="list-style-type: none"> •Costos directos de eventos adversos y costos directos específicos de la enfermedad •Expresados en dólares y ajustados a 2009 con el component e médico del Índice de precios. | Estudios previos, fuentes oficiales como la OMS | En un horizonte de 5 años se obtiene un costo incremental por AVAC ganado de\$ 13.366 a la saxagliptina en comparaci3n con sulfonilurea m3s metformina. En 40 años el ICER es de\$ 1047. | <p>Los beneficios a largo plazo en las medidas de AVAC y la mejora de costo por AVAC son m3s sensibles a la desutilidad asociada efectos secundarios indeseables y moderadamente sensibles a la asignaci3n de costos.</p> <p>La saxagliptina en combinaci3n con metformina proporciona una opci3n de tratamiento durable y costo efectiva para DM2 y puede ser utilizada en algunos pacientes con necesidad médica no satisfecha en el tratamiento de la diabetes atribuible a efectos secundarios indeseables de la hipoglucemia y el aumento de peso.</p> | AstraZeneca |

| Año | País | Ámbito de estudio | Población de estudio | Perspectiva | Horizonte temporal | Intervención | Comparador (es) | Tipo de estudio EE | Efectos salud | Costos | Fuente datos desenlace | Resultados | Conclusiones | Fuentes de financiación |
|------|-------------|-------------------|----------------------|-------------|--------------------|--------------|---|---|---|---|---|--|---|-------------------------|
| 2001 | Reino Unido | N/A | Pacientes con DM2 | N/A | N/A | Pioglitazona | Otros antidiabéticos como sulfonilureas, metformin, inhibidor de la alfa-glucosidasa, Repaglinida o placebo | Revisión Sistemática de efectividad y costo-efectividad las alternativas comparadas | <ul style="list-style-type: none"> •control de la glucemia (glucosa en sangre o HbA1C) •Factores de riesgo cardiovascular (lípidos y peso) •Piruvato quinasa •Aparición de eventos adversos. •Complicaciones microvasculares •Eventos macrovasculares •Hipoglucemia •Cetoacidosis | Costos médicos directos (atención hospitalaria y ambulatoria, pruebas de laboratorio y equipos médicos) . Son expresados en dólares de 1994, a excepción de Palmer y colaboradores que describe los costos en francos suizos de 1996. | <ul style="list-style-type: none"> •Revisión sistemática •Ensayo aleatorio controlado - Evaluaciones económicas de Eastman 1997, Palmer 2000, Vijan 1997 y DCCT Research | Los modelos generalmente utilizados corresponden a micro simulaciones con cadenas de Markov. | Los modelos publicados dan una indicación de la probable repercusión de cambios en la esperanza de vida a largo plazo con el tratamiento con pioglitazona en combinación con metformina o sulfonilureas en pacientes cuya glucemia está mal controlada con monoterapia. | NHS R&D HTA Programme |

| Año | País | Ámbito de estudio | Población de estudio | Perspectiva | Horizonte temporal | Intervención | Comparador (es) | Tipo de estudio EE | Efectos salud | Costos | Fuente datos desenlace | Resultados | Conclusiones | Fuentes de financiación |
|------|-------------|----------------------------|--|----------------|---------------------|---|---|---|---|--|--|---|---|-------------------------|
| 2002 | Canadá | Hospitalario y ambulatorio | Pacientes con DM2 con edad de base 52 años | Tercer pagador | Expectativa de vida | Pioglitazona | <ul style="list-style-type: none"> •Glibenclamida •Metformina •Dieta y ejercicio | Costo-efectividad | <ul style="list-style-type: none"> •Hipoglucemia, infarto agudo de miocardio, derrame cerebral, amputación de extremidades inferiores, nefropatía y retinopatía •Años de vida ganados | <ul style="list-style-type: none"> •Costo por año de vida ganado (desenlace de costo-efectividad) •Costos relativos tanto a los costos de la terapia y la progresión de la enfermedad •Expresados en dólares canadiense de 1999 | Estudios previos | En comparación con otras estrategias, una estrategia basada en pioglitazona se estima que reduce la incidencia acumulada de eventos clínicos graves y complicaciones a largo plazo entre un 23 y un 36 % y aumenta la esperanza de vida con descuento por entre 0,13 y 0,35 años de vida. | Los resultados demuestran que el tratamiento de primera línea con pioglitazona es una estrategia costo-efectiva para ciertos estratos de pacientes | Eli Lilly Canada Inc |
| 2004 | Reino Unido | N/A | Pacientes con DM2 | N/A | N/A | <ul style="list-style-type: none"> •Pioglitazona •Rosiglitazona | <ul style="list-style-type: none"> •Metformina •Terapia combinada | Revisión Sistemática de costo-efectividad las alternativas comparadas | <ul style="list-style-type: none"> •AVAC | <ul style="list-style-type: none"> •Costos directos | <ul style="list-style-type: none"> •Estudios suministrados por los patrocinadores | Rosiglitazona comparado con metformina y sulfonilurea resulta dominada por los comparadores | En la revisión de literatura no se encontraron evaluaciones económicas de pioglitazona y rosiglitazona por lo cual los autores recomiendan que se lleven a cabo estudios que comparen de manera directa estas estrategias | GSK |
| 2011 | Reino Unido | Hospitalario y ambulatorio | Pacientes con DM2 de 18-80 años | Tercer pagador | Expectativa de vida | <ul style="list-style-type: none"> •Liraglutida+ metformina | <ul style="list-style-type: none"> •Glimepirida •Sitagliptina | Costo-utilidad | <ul style="list-style-type: none"> •AVAC | <ul style="list-style-type: none"> •Costos directos expresados Libras esterlinas | Ensayos clínicos de las alternativas comparadas (LEAD-2 study) | El tratamiento con liraglutida de 1,2 y 1,8 mg día lugar, respectivamente, en un aumento medio de la esperanza de vida ajustado por calidad y se asoció con mayores costos durante la vida de un paciente, en comparación con glimepirida y sitagliptina. | Los resultados sugieren que la liraglutida añadida a metformina en monoterapia conduce a mejoras en la esperanza de vida ajustado a la calidad y es una opción costo efectiva para el tratamiento de la diabetes tipo 2 | No declaran |

| Año | País | Ámbito de estudio | Población de estudio | Perspectiva | Horizonte temporal | Intervención | Comparador (es) | Tipo de estudio EE | Efectos salud | Costos | Fuente datos desenlace | Resultados | Conclusiones | Fuentes de financiación |
|------|--------|----------------------------|---|-------------|--------------------|--------------------------------------|-----------------|--------------------|---------------------------|---|---|--|--|-------------------------|
| 2012 | México | Hospitalario y ambulatorio | Pacientes con DM2 que acuden a una institución pública hospitalaria de la ciudad de México. 18 años de edad diagnosticados en los 2 años anteriores a la iniciación del estudio | Sociedad | 1 año y 5 años | Metformina, glibenclamida y acarbosa | Entre ellas | Costo efectividad | • Hemoglobina glucosilada | Costos médicos y no médicos directos y los costos indirectos (días de trabajo perdidos) fueron evaluados utilizando un cuestionario estructurado. Son expresados en dólares de 2009 | Eficacias de todos los tratamientos farmacológicos se evaluaron retrospectivamente, También se usaron revisiones sistemáticas y metaanálisis. | El resultado de la ICER para glibenclamida respecto a la metformina fue de US\$ 114,83 / AVAC, mientras que para la glibenclamida frente a acarbosa fue de US\$ 642,19 / AVAC. Al llevar a 5 años de uso de glibenclamida, el tratamiento más rentable, fue de US\$ 146,85 | Glibenclamida es el tratamiento más costo efectivo para la población actual de estudio con diagnóstico de diabetes tipo 2 en las primeras etapas | No declaran |

| Año | País | Ámbito de estudio | Población de estudio | Perspectiva | Horizonte temporal | Intervención | Comparador (es) | Tipo de estudio EE | Efectos salud | Costos | Fuente datos desenlace | Resultados | Conclusiones | Fuentes de financiación |
|------|----------------|-------------------|---------------------------------|-------------|--------------------|--------------|-----------------|---|---------------------------|--|--|--|---|-------------------------|
| 2014 | Estados Unidos | Hospitalario | pacientes con DM2 mayores de 18 | Pacientes | 6 meses | Liraglutida | Exenatida | Análisis de costos utilizando datos reales de utilización de las alternativas y utilizando regresión logística y modelo lineal generalizado | • Hemoglobina glucosilada | Los costos que fueron capturados incluyen tanto las drogas evaluadas, los costos de farmacia y los costos de otros gastos de farmacia relacionadas con la diabetes para los medicamentos concomitantes | Ensayos clínicos de las alternativas comparadas (LEAD-6 study) | En este análisis, los costos de farmacia esperados ajustados relacionadas con la diabetes por paciente fueron mayores con Liraglutida que con Exenatida (2.002 dólares frente a 1.799 dólares, p-valor <0,001) | Aunque los costos de farmacia relacionadas con la diabetes predichos fueron mayores con Liraglutida vs. Exenatida, una mayor proporción de pacientes en Liraglutida logró niveles de Hemoglobina glucosilada por debajo de 7 %, lo que resulta en un menor coste por paciente en el logro de metas. | Novo Nordisk Inc. |

| Año | País | Ámbito de estudio | Población de estudio | Perspectiva | Horizonte temporal | Intervención | Comparador (es) | Tipo de estudio EE | Efectos salud | Costos | Fuente datos desenlace | Resultados | Conclusiones | Fuentes de financiación |
|------|----------|----------------------------|--|--|--------------------|---------------------------|---------------------------------------|--------------------|---|--|---|---|---|---|
| 2012 | Alemania | Hospitalario y ambulatorio | Pacientes con DM2 en tratamiento de segunda línea con saxagliptina o sulfonilurea en combinación con metformina después del fracaso de la monoterapia con metformina | Perspectiva extendida del sistema de salud | 40 años | Saxagliptina + metformina | Sulfonilurea (glipizida) + metformina | Costo efectividad | <ul style="list-style-type: none"> •Hemoglobina glucosilada •Hipoglucemias •Ganancia de peso •Complicaciones Macro- y Microvasculares | <ul style="list-style-type: none"> •Costos de tratamiento diario ponderados por la dosis diaria definida para reflejar el consumo medio. •Costos directos de tratamiento •Costos de eventos fatales •Expresados Euros de 2009 ajustados por el índice de precios | <ul style="list-style-type: none"> •Ensayo clínico multinacional cabeza a cabeza realizado en 11 países incluido Alemania. •Metaanálisis y revisiones sistemáticas •Estudio UKPDS 68 | Para el caso base, el tratamiento con saxagliptina + metformina se asoció con una menor incidencia de eventos sintomáticos y graves de hipoglucemia. El análisis de sensibilidad mostró que los cambios de peso relacionados con el tratamiento, representan el factor más influyente de la costo-efectividad dada su asociación con eventos macro- y microvasculares | Saxagliptina a un costo aceptable debería ser considerado en Alemania para el tratamiento de DM2 en segunda línea combinado con metformina. | Bristol-Myers Squibb, Munich, Germany and AstraZeneca, Molndal, Sweden. |

| Año | País | Ámbito de estudio | Población de estudio | Perspectiva | Horizonte temporal | Intervención | Comparador (es) | Tipo de estudio EE | Efectos salud | Costos | Fuente datos desenlace | Resultados | Conclusiones | Fuentes de financiación |
|------|--------|----------------------------|--|----------------|---------------------|--------------------------------|-------------------------|--------------------|---|---|--|---|--|-------------------------|
| 2012 | China | Hospitalario y ambulatorio | Pacientes con DM2 | Tercer pagador | 30 años | Liraglutida+ metformina | Glimepirida+ metformina | Costo-utilidad | <ul style="list-style-type: none"> •Descenso en la hemoglobina glucosilada •Peso corporal •Presión arterial sistólica •Perfil lipídico •Complicaciones: Cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, amputación, ceguera, insuficiencia renal | Costos directos tomados de estudios previos y ajustados a 2010 | •Estudio asiático comparando liraglutida con glimepirida | Durante un período de 30 años, en comparación con glimepirida, liraglutida 1,8 mg se asoció con mejoras en la esperanza de vida y una menor incidencia de complicaciones relacionadas con la diabetes | Cuando el costo de Reino Unido de liraglutida fue descontado en un 38 %, liraglutida sería una opción costo efectiva en China desde la perspectiva del sistema salud bajo un umbral de 3 PIB per cápita por AVAC | No declaran |
| 2008 | Suecia | Hospitalario y ambulatorio | Pacientes con DM2 que han fallado en el tratamiento con metformina | Tercer pagador | Expectativa de vida | Insulina aspart bifásica 70/30 | Insulina glargina | Costo-efectividad | Complicaciones: Cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, amputación, ceguera, insuficiencia renal | Costos directos expresados en Coronas Suecas y costos de complicaciones | Ensayo: Insulin by Aggressive Titration and Education (INITIATE) | Hubo un ahorro en los costos directos asociados con Insulina aspart bifásica 70/30 de tratamiento en comparación con el tratamiento con insulina glargina en vida de los pacientes | Mejoran los niveles de HbA1c asociados con Insulina aspart bifásica 70/30 en comparación con la insulina glargina y la reducen las complicaciones relacionadas con la diabetes a pesar de los aumentos en el índice de masa corporal | Novo Nordisk |

| Año | País | Ámbito de estudio | Población de estudio | Perspectiva | Horizonte temporal | Intervención | Comparador (es) | Tipo de estudio EE | Efectos salud | Costos | Fuente datos desenlace | Resultados | Conclusiones | Fuentes de financiación |
|------|----------------|-------------------|--|-----------------|---------------------|---|---|-------------------------------------|--|--|--|--|--|-------------------------|
| 2012 | Suecia | Hospitalario | Pacientes con DM2 | Tercero pagador | Expectativa de vida | Saxagliptina + metformina | Glipizida y DPP-4 inhibitor, más metformina | Análisis de costo efectividad | AVAC | Los costos se convirtieron en valores de 2008, expresados en coronas suecas y se utilizó Índice de Precios al Consumidor | De ensayo clínicos y fuentes oficiales como: UKPDS 68, Hypoglycemia Fear Survey, Health Outcomes Data Repository (HODaR) | El costo por AVAC ganado con saxagliptina + metformina es de 0,10 AVAC en promedio, a un costo adicional de alrededor de 9.500 SEK | La saxagliptina más metformina es el tratamiento más costo efectivo para pacientes con DM2 no controlada | AstraZeneca Nordic |
| 2004 | Estados Unidos | Hospitalario | Pacientes con DM2 con una progresión de la enfermedad moderada | No data | 12 semanas | La glipizida, glimepirida, metformina, rosiglitazona, pioglitazona, inhibidores de α -glucosidasa, repaglinida y nateglinida | Entre ellas | Análisis de costos y de efectividad | Control en los niveles de glucosa en la sangre | Los costos están expresados en dólares a precios de 2002 y únicamente abarcan el costo de los medicamentos | Revisión de la literatura sobre los medicamentos. | Se encontró que los agentes de acción prolongada, glimepirida y glipizida, puede ser más costo-efectivos entre las sulfonilureas, debido que son ahorradores, con menos eventos hipoglucémicos, la neutralidad de peso, y la dosificación una vez al día. La glimepirida puede ser preferible debido a su perfil de seguridad, especialmente para los ancianos y aquellos con disfunción hepática y / o renal. | Las sulfonilureas también representan la opción terapéutica más costo efectiva, solo o en combinación con otros agentes orales o insulina. | No data |

| Año | País | Ámbito de estudio | Población de estudio | Perspectiva | Horizonte temporal | Intervención | Comparador (es) | Tipo de estudio EE | Efectos salud | Costos | Fuente datos desenlace | Resultados | Conclusiones | Fuentes de financiación |
|------|--------|-------------------|---|-----------------|---------------------|--------------|---|-------------------------------|---------------|---|---|---|---|---|
| 2011 | Canadá | Hospitalario | Adultos con DM2 no controlados adecuadamente con metformina | Tercero pagador | Expectativa de vida | Metformina | Metformina con: - Las sulfonilureas - Meglitinidas - A-glucosidasa inhibidores - TZD inhibidores DPP-4 - - La insulina basal - Insulina bifásica | Análisis de costo efectividad | EV y los AVAC | Contemplados son los del tratamiento y de las complicaciones relacionadas con la diabetes, estos fueron extraídos de fuentes oficiales, se ajustaron a valores 2009 dólares canadienses utilizando el componente de salud del IPC. Además fueron descontados en 5 % anual | Se extrajeron UKPDS Outcomes Model, Lundkvist And National Institute for Health and Clinical Excellence | Las sulfonilureas, cuando se añade a la metformina, se asociaron con la estimación de costo-efectividad la mayoría de los casos, con años costo incremental de 12.757 dólares por año de AVAC, relativa a la monoterapia con metformina continuada. | Para la mayoría de pacientes con DM2 no controlada la adición de una sulfonilurea es costo efectiva en las terapias de segunda línea. | Health Canada to the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) |

| Año | País | Ámbito de estudio | Población de estudio | Perspectiva | Horizonte temporal | Intervención | Comparador (es) | Tipo de estudio EE | Efectos salud | Costos | Fuente datos desenlace | Resultados | Conclusiones | Fuentes de financiación |
|------|----------------|----------------------------|--|--|---------------------|---|---|-------------------------------|--|---|---|--|--|-------------------------|
| 1995 | Estados Unidos | Hospitalario y ambulatorio | Personas con DM2 que estaban tomando glipizida | Departamento de farmacia de Asuntos de Veteranos | Expectativa de vida | Conversión de Gliburida a Glipizida sin un seguimiento clínico farmacia | Conversión de Gliburida a Glipizida acompañado de un seguimiento clínico farmacia | Análisis de costo efectividad | Porcentaje de pacientes cuyo control glucémico fue calificado como bueno | El estudio contempla los costos del medicamento, seguimiento o clínico y de las pruebas de glucosa, estos fueron extraídos durante el estudio se expresan en dólares. | Los datos son obtenidos del mismo estudio | El seguimiento clínico en el cambio de estrategias genero un mejor control glucémico además de un ahorro en costos | La conversión a glipizida acompañado de un seguimiento clínico farmacia es una estrategia costo efectiva en comparación con la conversión sin un seguimiento clínico | No data |

| Año | País | Ámbito de estudio | Población de estudio | Perspectiva | Horizonte temporal | Intervención | Comparador (es) | Tipo de estudio EE | Efectos salud | Costos | Fuente datos desenlace | Resultados | Conclusiones | Fuentes de financiación |
|------|----------------|-------------------|--|-----------------|--------------------|---|---|-------------------------------|--|---|---|---|--|-------------------------|
| 2010 | Estados Unidos | Hospitalario | Personas con DM2 con un control inadecuado de la hemoglobina | Tercero pagador | 35 años | Liraglutida una vez al día en combinación con metformina, glimepirida o ambas | Exenatida dos veces al día en combinación con metformina, glimepirida o ambas | Análisis de costo efectividad | Los resultados primarios incluyeron la esperanza de vida (EV) y los AVAC | Los costos contemplados son los del tratamiento y de las complicaciones relacionadas con la diabetes, estos fueron extraídos de fuentes publicadas y se ajustaron a valores 2010 dólares utilizando el IPC y fueron descontados a 3 % por año | Los datos se obtuvo de LEAD 6, de UKPDS, del estudio de Framingham y de DCCT, | El análisis del caso base indica que, en comparación con exenatida, el tratamiento con iraglutida se asoció con aumento de la esperanza de vida de 0.187 años y un aumento en AVAC de 0.322 años pero con mayores costos. | La liraglutida en combinación con metformina y/o glimepirida parece ser la estrategia más costo efectiva para la perspectiva del estudio y el horizonte temporal | NovoNordisk |

| Año | País | Ámbito de estudio | Población de estudio | Perspectiva | Horizonte temporal | Intervención | Comparador (es) | Tipo de estudio EE | Efectos salud | Costos | Fuente datos desenlace | Resultados | Conclusiones | Fuentes de financiación |
|------|----------------|-------------------|--|-----------------|--------------------|--|--|-------------------------------|---------------|--|--|---|---|-------------------------|
| 2011 | Estados Unidos | Hospitalario | Personas con DM2 con un control inadecuado de la hemoglobina | Tercero pagador | 35 años | Liraglutida en combinación con glimepirida | Rosiglitazona en combinación con glimepirida | Análisis de costo efectividad | EV y los AVAC | Los costos contemplados son los del tratamiento y de las complicaciones relacionadas con la diabetes, estos fueron extraídos de fuentes publicadas y se ajustaron a valores 2008 dólares utilizando el IPC | Los datos se obtuvo de LEAD 1, de UKPDS, del estudio de Framingham y de NHANES | Cuando se compara con rosiglitazona, liraglutida 1,2 mg y 1,8 mg se percibe un incremento en las medidas de efectividad implicando a su vez un incremento en los costos | Liraglutida (particularmente con la dosis de 1,2 mg) combinada con glimepirida es una opción de tratamiento coste-efectiva para mejorar el control de la glucosa de la DM2. | NovoNordisk |

| Año | País | Ámbito de estudio | Población de estudio | Perspectiva | Horizonte temporal | Intervención | Comparador (es) | Tipo de estudio EE | Efectos salud | Costos | Fuente datos desenlace | Resultados | Conclusiones | Fuentes de financiación |
|------|----------------|-------------------|--|-----------------|--------------------|--|--------------------------|-------------------------------|----------------------------|---|---|---|---|------------------------------|
| 2004 | Estados Unidos | Hospitalario | Personas con DM2 con una respuesta inadecuada al tratamiento con sulfonilurea, metformina, o dosis fijas gliburida / metformina. | Tercero pagador | 30 años | Repaglinida + metformina | Nateglinida + metformina | Análisis de costo efectividad | AVAC | Costos se encuentran anualizados costos para los medicamentos y para las complicaciones a valores de 2003 utilizando el índice de precios al consumo, estos fueron descontados en 3 % anual | United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) y de estudios similares | Con repaglinida / metformina, mejora el control glucémico provocando disminuciones en las tasas de complicaciones, generando ahorros para sistema durante el período de 30 años | La combinación repaglinida / metformina fue una estrategia dominante frente nateglinida + metformina para la población de análisis | Novo Nordisk Pharmaceuticals |
| 2003 | Estados Unidos | Hospitalario | Pacientes recién diagnosticados con DM2 que inician terapia farmacológica | Tercero pagador | 3 años | Glipizida, metformina de liberación inmediata, la metformina de liberación | Entre ellas | Análisis de costo efectividad | Metas de control glucémico | Los costos médicos directos están expresados en dólares de 2002 y fueron descontados a 3 % por año. | HEALTH y panel de expertos | Diferencias en costos en los primeros años son sustanciales entre las estrategias e independientemente de la terapia de primera línea, los pacientes progresaron rápidamente a terapias de combinación, cuya efectividad entre los agentes fue similar. | El modelo sugiere una estrategia de sulfonilurea puede proporcionar una eficacia similar con un ahorro de costes frente a otros agentes | Pfizer Inc |

| Año | País | Ámbito de estudio | Población de estudio | Perspectiva | Horizonte temporal | Intervención | Comparador (es) | Tipo de estudio EE | Efectos salud | Costos | Fuente datos desenlace | Resultados | Conclusiones | Fuentes de financiación |
|------|--|----------------------------|----------------------|-------------|---------------------|---|--|-------------------------------|----------------------|---|---|--|---|---|
| 2003 | Estados Unidos | Ambulatorio y hospitalario | Pacientes con DM2 | No data | 24 semanas | Combinación de tres medicamentos orales | Insulina en combinación con metformina. | Análisis de costos | Seguridad y eficacia | Costos de los medicamentos y exámenes de laboratorio | Estudio UKPDS y Turner 1999 | El análisis de costos determinó que la insulina más metformina (media cuestan \$ 3,20 / día) proporcionó una eficacia igual a la de un régimen triple fármaco oral (\$ 10,40 / día). | El régimen oral que combina tres fármacos no es costo efectivo comparado con las otras estrategias | Novo Nordisk Pharmaceuticals, Princeton, NJ |
| 2008 | Seis países europeos: Austria, Finlandia, Portugal, Escocia (Reino Unido), España y Suecia | Hospitalario | Pacientes con DM2 | No data | Expectativa de vida | La sitagliptina | Tratamiento con metformina, sulfonilureas, metformina más sulfonilurea y dieta y ejercicio | Análisis de costo efectividad | AVAC | Los costos están expresados en euros de 2007 descontados entre 3 % a 6 % según país. Los costos de los medicamentos, efectos secundarios y costos directos de las complicaciones relacionadas con la diabetes se basaron en datos específicos de cada país. | Se extrajeron UKPDS Outcomes Model, Lundkvist And National Institute for Health and Clinical Excellence | Las nuevas terapias antidiabéticas son costosas en comparación con los medicamentos genéricos de mayor edad, el incremento en el costo del nuevo agente no siempre vale la pena pagarlo. | En los diferentes países analizados el tratamiento con sitagliptina vendría siendo una estrategia dominante | Merck & Co., Inc. |

| Año | País | Ámbito de estudio | Población de estudio | Perspectiva | Horizonte temporal | Intervención | Comparador (es) | Tipo de estudio EE | Efectos salud | Costos | Fuente datos desenlace | Resultados | Conclusiones | Fuentes de financiación |
|------|----------------|------------------------------|---|-----------------|-------------------------------------|--|------------------------------|-------------------------------|---|---|---|--|--|--|
| 2010 | Canadá | Hospitalario | Pacientes con DM2 que están haciendo la transición de medicamentos antidiabéticos orales a la insulina. | Tercero pagador | Expectativa de vida - 35 años | La insulina glargina combinada con antidiabéticos orales | Insulina premezclada sola | Análisis de costo efectividad | AVAC | Los costos están expresados en dólares canadienses a valores del año 2008 y fueron descontados a 5 % por año. | Fuentes originales incluidos el de Salud y Nutrición Encuesta Nacional (NHANES) y otros estudios publicados, los datos específicos de Canadá, con los datos de NHANES y COMPUS. | Insulina glargina en combinación combinada con antidiabéticos orales se asoció con un incremento de 0,043 en AVACs pero mostró un ligero aumento de los costos directos totales | La insulina glargina combinada con antidiabéticos orales es la opción más costo efectiva bajo los supuestos del estudio en comparación con sólo insulina premezclada, para el tratamiento de pacientes con tratamiento previo con insulina con diabetes tipo 2 que no responde a los antidiabéticos orales | Sanofi-aventis |
| 2011 | Reino Unido | Los estudios recopilan ambos | Pacientes con diabetes | N/A | 12 meses hasta la vida del paciente | N/A | N/A | de evaluaciones económicas | En la mayoría de estudios el desenlace principal es el AVAC | Los costos contemplados en la mayoría de estudios son los directos | Metanálisis realizado | La búsqueda arrojó 350 en MEDLINE. Se identificaron un total de 23 artículos y opinión. 18 estudios fueron en el tipo 2, dos de tipo 1 y tres estudios de ambos tipos de diabetes 1 y 2. | El tratamiento a población objetivo de los pacientes con diabetes en el Reino Unido es generalmente costo efectivo y, a veces genera un ahorro en costos frente a la atención estándar | No data |
| 2009 | Estados Unidos | Hospitalario | Pacientes con DM2 con mal control de glucosa | Tercero pagador | 35 años | Pioglitazona más metformina | rosiglitazona más metformina | Análisis de costo efectividad | AVAC | Los costos están expresados en dólares de 2006 se ajustaron mediante IPC del componente e médico de la atención de los EE.UU. descontados a 3 % anual | Se extrajeron de un estudio previo: Derosa 2006 | Se proyectó pioglitazona más metformina con mejor en 0,187 años de vida ajustados por calidad y un poco más barata en comparación con rosiglitazona más metformina | Bajo los supuestos y limitaciones del estudio la pioglitazona más metformina demostró ser una estrategia dominante. | Takeda Pharmaceutical North America, Inc |

| Año | País | Ámbito de estudio | Población de estudio | Perspectiva | Horizonte temporal | Intervención | Comparador (es) | Tipo de estudio EE | Efectos salud | Costos | Fuente datos desenlace | Resultados | Conclusiones | Fuentes de financiación |
|------|---|--|---|-----------------|--------------------------------------|---------------------------------|-----------------|-------------------------------------|---|--|---|--|--|-------------------------|
| 2011 | 6 países europeos (Suiza, Dinamarca, Noruega, Finlandia, Los Países Bajos y | Hospitalario | Pacientes con DM2 falla en el tratamiento con metformina y / o sulfonilurea | Tercero pagador | Expectativa de vida | Liraglutida | Exenatida | Análisis de costo efectividad | AVAC | Todos los costos se expresan en moneda local (CHF, francos suizos; KR, corona danesa; KR, corona noruega; y euros en Finlandia, los Países Bajos y Austria a valores del año 2008. | LEAD 6 trial, United Kingdom Prospective Diabetes Study, Australian Institute of Health and Welfare Burden of Disease and Illness in Australia reporta y otros estudios | La liraglutida se asoció con mejoras de 0,12 hasta 0,17 AVAC y una menor incidencia de la mayoría de las complicaciones relacionadas con la diabetes en comparación con exenatida. | La liraglutida fue la estrategia más costo efectiva desde una perspectiva sistema de salud para todos los países analizados. | Novo Nordisk Pharma AG |
| 2005 | Reino Unido | Los estudios recopilan ambos ámbitos - | Personas adultas con DM2 | N/A | Corto y largo plazo de la enfermedad | Agentes hipoglucemiantes orales | Entre ellos | Revisión de evaluaciones económicas | Costos evitados, AVAC, costo por año de vida ganado | Costos estimados para varias regiones expresados en la moderada del estudio | Metanálisis realizado | La evidencia para largo plazo del manejo con hipoglucemiantes orales es limitada, donde los estudios tanto de corto y largo plazo asumen que este tipo de fármacos mejoran el control glucémico y complicaciones | Se puede generar un ahorro realizando el control glicémico por medio de las terapias con hipoglucemiantes orales, cuyas combinaciones son estrategias costo efectivas. | No data |

Anexo 4. Herramienta 6-E. Lista de chequeo del British Medical Journal descrito por Drummond 1996 de la EE

| Aspecto a evaluar | Bergenheim K 2012 | | Coyle 2002 | | Davies 2011 | | Díaz de León-Castañeda 2012 | | Erhardt 2012 | | Gao 2012 | | Goodall 2008 | | Granstrom O 2012 | | Kabadi U.M. 2004 | |
|--|-------------------|-----|------------|-----|-------------|-----|-----------------------------|-----|--------------|-----|----------|----|--------------|----|------------------|-----|------------------|----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| Diseño del estudio | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se definió una pregunta de investigación? | x | | x | | x | | x | | x | | x | | x | | X | | X | |
| ¿Se definió la importancia de la pregunta económica de investigación? | x | | x | | x | | x | | x | | x | | x | | X | | X | |
| ¿La perspectiva está claramente establecida y justificada? | x | | x | | x | | x | | x | | x | | x | | X | | | X |
| ¿Se justificó la elección de alternativas que han sido comparadas? | x | | x | | x | | x | | x | | x | | x | | X | | X | |
| ¿Se describió claramente las alternativas a ser comparadas? | x | | x | | x | | x | | x | | x | | x | | X | | X | |
| ¿El tipo de evaluación económica usada fue establecida? | x | | x | | x | | x | | x | | x | | x | | X | | X | |
| ¿Se justificó el uso de un tipo de evaluación acorde a la pregunta de investigación? | x | | x | | x | | x | | x | | x | | x | | X | | | X |
| Recolección de datos | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se establecieron la fuente de los estimados de efectividad? | x | | x | | x | | x | | x | | x | | x | | X | | X | |
| ¿Se aportaron detalles del diseño del estudio y los | | N/A | | N/A | | N/A | | N/A | | N/A | x | | | x | | N/A | N/A | |

| Aspecto a evaluar | Bergenheim K 2012 | | Coyle 2002 | | Davies 2011 | | Díaz de León-Castañeda 2012 | | Erhardt 2012 | | Gao 2012 | | Goodall 2008 | | Granstrom O 2012 | | Kabadi U.M. 2004 | |
|---|-------------------|----|------------|----|-------------|----|-----------------------------|----|--------------|----|----------|-----|--------------|----|------------------|----|------------------|----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| resultados de efectividad (si es basada en un solo estudio)? | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se aportaron detalles de los métodos de síntesis o metaanálisis de los estimados de efectividad? | x | | x | | x | | x | | | x | | N/A | x | | X | | X | |
| ¿Se definieron claramente los desenlaces primarios para la evaluación económica? | x | | x | | x | | x | | x | | x | | x | | X | | X | |
| ¿Se definieron los métodos para valorar los estados de salud y otros beneficios? | x | | x | | x | | x | | x | | x | | x | | X | | X | |
| ¿Se dieron detalles sobre las características de los sujetos a partir de los cuales se obtuvieron datos efectividad o utilidad? | x | | x | | x | | | x | x | | x | | x | | X | | | X |
| ¿Los cambios en productividad (si son incluidos) son reportados de forma separada? | | x | | x | | x | x | | | x | | x | | x | | X | | X |
| ¿La relevancia de los cambios de productividad en la pregunta del estudio es discutida? | | x | | x | | x | x | | | x | | x | | x | X | | | X |

| Aspecto a evaluar | Bergenheim K 2012 | | Coyle 2002 | | Davies 2011 | | Díaz de León-Castañeda 2012 | | Erhardt 2012 | | Gao 2012 | | Goodall 2008 | | Granstrom O 2012 | | Kabadi U.M. 2004 | |
|--|-------------------|----|------------|----|-------------|----|-----------------------------|----|--------------|----|----------|----|--------------|----|------------------|----|------------------|----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| ¿Las cantidades de recursos son reportados por separado de sus costos unitarios? | | x | | x | x | | x | | x | | x | | x | | X | | | X |
| ¿Se describieron los métodos para estimación de las cantidades y costos unitarios? | | x | | x | x | | x | | x | | x | | x | | X | | | X |
| ¿La moneda y datos de precios son registrados? | x | | x | | x | | x | | x | | x | | x | | X | | | X |
| ¿Se aportan detalles sobre ajustes por inflación o conversión de moneda? | x | | | x | x | | x | | x | | x | | x | | X | | | X |
| ¿Se aportan detalles del modelo usado? | x | | x | | x | | x | | | x | | x | | x | | X | | X |
| ¿Se justificó la elección del modelo usado y los parámetros claves? | x | | x | | x | | x | | x | | x | | x | | X | | | X |
| Análisis e interpretación de resultados | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se definió el tiempo de horizonte de costos y beneficios? | x | | x | | x | | x | | x | | x | | x | | X | | X | |
| ¿Se estableció una tasa de descuento? | x | | x | | x | | x | | x | | x | | x | | X | | | X |
| ¿Se justificó la elección de la tasa de descuento? | x | | x | | x | | x | | x | | x | | x | | X | | | X |

| Aspecto a evaluar | Bergenheim K 2012 | | Coyle 2002 | | Davies 2011 | | Díaz de León-Castañeda 2012 | | Erhardt 2012 | | Gao 2012 | | Goodall 2008 | | Granstrom O 2012 | | Kabadi U.M. 2004 | |
|--|-------------------|-----|------------|-----|-------------|-----|-----------------------------|-----|--------------|-----|----------|-----|--------------|-----|------------------|-----|------------------|----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| En caso de no haberse descontado, ¿se aportó algún tipo de justificación? | | N/A | | N/A | | N/A | | N/A | | N/A | | N/A | | N/A | | N/A | | X |
| ¿Se aportaron datos de pruebas estadísticas e intervalos de confianza para datos estocásticos? | | x | | x | x | | x | | x | | x | | x | X | | | | X |
| ¿Se realizó análisis de sensibilidad? | x | | x | | x | | x | | x | | x | | x | X | | | | X |
| ¿Se justificó la elección de las variables sometidas al análisis de sensibilidad? | x | | x | | x | | x | | x | | x | | x | X | | | | X |
| ¿Se definió los rangos de las variables sometidas al análisis de sensibilidad? | x | | | x | x | | | x | x | | x | | | x | X | | | X |
| ¿Las alternativas relevantes fueron comparadas? | x | | x | | x | | x | | x | | x | | x | X | | | | X |
| ¿Se reportó el análisis incremental? | x | | x | | x | | x | | x | | x | | x | X | | | | X |
| ¿Los desenlaces más importantes fueron presentados de forma agregada y desagregada? | x | | x | | x | | x | | x | | x | | x | X | | | | X |
| ¿Se proporcionó respuesta a la pregunta? | x | | x | | x | | x | | x | | x | | x | X | | | X | |
| ¿Se proporcionan las conclusiones acompañadas | x | | x | | x | | x | | x | | x | | x | X | | | X | |

| Aspecto a evaluar | Bergenheim K 2012 | | Coyle 2002 | | Davies 2011 | | Díaz de León-Castañeda 2012 | | Erhardt 2012 | | Gao 2012 | | Goodall 2008 | | Granstrom O 2012 | | Kabadi U.M. 2004 | |
|--------------------------------|-------------------|----|------------|----|-------------|----|-----------------------------|----|--------------|----|----------|----|--------------|----|------------------|----|------------------|----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| de las respectivas salvedades? | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Aspecto a evaluar | Klarenbach S 2011 | | Law A.V 1995 | | Lee WC 2011 | | Palmer AJ 2004 | | Ramsdell JW 2003 | | Schwarz B 2008 | | St Charles M 2009 | | Tunis S.L 2010 | | Valentine WJ 2011 | |
|--|-------------------|----|--------------|----|-------------|----|----------------|----|------------------|----|----------------|----|-------------------|----|----------------|----|-------------------|----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| Diseño del estudio | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se definió una pregunta de investigación? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se definió la importancia de la pregunta económica de investigación? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿La perspectiva está claramente establecida y justificada? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | XX | | X | | X | |
| ¿Se justificó la elección de alternativas que han sido comparadas? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se describieron claramente las alternativas a ser comparadas? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿El tipo de evaluación económica usada fue establecida? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se justificó el uso de un tipo de evaluación acorde a la pregunta de investigación? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Recolección de datos | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Aspecto a evaluar | Klarenbach S 2011 | | Law A.V 1995 | | Lee WC 2011 | | Palmer AJ 2004 | | Ramsdell JW 2003 | | Schwarz B 2008 | | St Charles M 2009 | | Tunis S.L 2010 | | Valentine WJ 2011 | |
|---|-------------------|-----|--------------|-----|-------------|-----|----------------|-----|------------------|-----|----------------|-----|-------------------|-----|----------------|-----|-------------------|-----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| ¿Se establecieron las fuentes de los estimados de efectividad? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se aportaron detalles del diseño del estudio y los resultados de efectividad (si es basada en un solo estudio)? | | N/A | X | | | N/A | | N/A | X | | | N/A | X | | | N/A | | N/A |
| ¿Se aportaron detalles de los métodos de síntesis o metaanálisis de los estimados de efectividad? | X | | | N/A | X | | X | | | N/A | X | | | N/A | X | | X | |
| ¿Se definieron claramente los desenlaces primarios para la evaluación económica? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se definieron los métodos para valorar los estados de salud y otros beneficios? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se dieron detalles sobre las características de los sujetos a partir de los cuales se obtuvieron datos efectividad o utilidad? | X | | X | | X | | X | | | X | X | | X | | X | | X | |
| ¿Los cambios en productividad (si son incluidos) son reportados de forma separada? | X | | | X | | X | | X | | X | X | | | X | | X | | X |
| ¿La relevancia de los cambios de productividad en la pregunta del estudio es discutida? | | X | | X | | X | X | | | X | X | | | X | | X | | X |
| ¿Las cantidades de recursos son reportados por separado de sus costos unitarios? | | X | | X | X | | | X | | X | | X | | X | | X | | X |

| Aspecto a evaluar | Klarenbach S 2011 | | Law A.V 1995 | | Lee WC 2011 | | Palmer AJ 2004 | | Ramsdell JW 2003 | | Schwarz B 2008 | | St Charles M 2009 | | Tunis S.L 2010 | | Valentine WJ 2011 | |
|--|-------------------|-----|--------------|-----|-------------|-----|----------------|-----|------------------|-----|----------------|-----|-------------------|-----|----------------|-----|-------------------|-----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| ¿Se describieron los métodos para estimación de las cantidades y costos unitarios? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿La moneda y datos de precios son registrados? | X | | | X | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se aportan detalles sobre ajustes por inflación o conversión de moneda? | X | | | N/A | X | | X | | | X | X | | X | | X | | | X |
| ¿Se aportan detalles del modelo usado? | X | | | N/A | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se justificó la elección del modelo usado y los parámetros claves? | X | | | N/A | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Análisis e interpretación de resultados | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se definió el tiempo de horizonte de costos y beneficios? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se estableció una tasa de descuento? | X | | | X | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se justificó la elección de la tasa de descuento? | X | | | X | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| En caso de no haberse descontado, ¿se aportó algún tipo de justificación? | | N/A | | X | | N/A | | N/A | | N/A | | N/A | | N/A | | N/A | | N/A |
| ¿Se aportaron datos de pruebas estadísticas e intervalos de confianza para datos estocásticos? | X | | | X | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se realizó análisis de sensibilidad? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |

| Aspecto a evaluar | Klarenbach S 2011 | | Law A.V 1995 | | Lee WC 2011 | | Palmer AJ 2004 | | Ramsdell JW 2003 | | Schwarz B 2008 | | St Charles M 2009 | | Tunis S.L 2010 | | Valentine WJ 2011 | |
|---|-------------------|----|--------------|----|-------------|----|----------------|----|------------------|----|----------------|----|-------------------|----|----------------|----|-------------------|----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| ¿Se justificó la elección de las variables sometidas al análisis de sensibilidad? | X | | | X | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se definieron los rangos de las variables sometidas al análisis de sensibilidad? | X | | | X | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Las alternativas relevantes fueron comparadas? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se reportó el análisis incremental? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Los desenlaces más importantes fueron presentados de forma agregada y desagregada? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se proporcionó respuesta a la pregunta? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se proporcionan las conclusiones acompañadas de las respectivas salvedades? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |

Anexo 5. Herramienta 7-E. Lista de chequeo de Phillips para evaluación de modelos

| Aspecto a evaluar | Bergenheim K 2012 | | Coyle 2002 | | Davies 2011 | | Díaz de León-Castañeda 2012 | | Erhardt 2012 | | Gao 2012 | | Goodall 2008 | | Granstrom O 2012 | | Klarenbach S 2011 | | |
|---|-------------------|----|------------|----|-------------|----|-----------------------------|----|--------------|----|----------|----|--------------|----|------------------|----|-------------------|----|--|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Problema de decisión | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se ha establecido claramente el problema de decisión? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |
| ¿El objetivo de la evaluación y del modelo especificado es consistente con el problema de decisión? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |
| ¿Se ha especificado el tomador de decisión principal a quien va dirigido el modelo? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |
| Perspectiva | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se ha establecido y justificado la perspectiva del modelo? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |
| ¿Son consistentes los <i>inputs</i> del modelo con la perspectiva establecida? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |
| ¿Son los desenlaces del modelo consistentes con la perspectiva y los objetivos de este? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |
| Estructura | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Es consistente la estructura del modelo con la teoría de la condición de salud que está siendo evaluada? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |
| ¿Las fuentes de los datos usados para desarrollar el modelo han sido especificadas? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |

| Aspecto a evaluar | Bergenheim K 2012 | | Coyle 2002 | | Davies 2011 | | Díaz de León-Castañeda 2012 | | Erhardt 2012 | | Gao 2012 | | Goodall 2008 | | Granstrom O 2012 | | Klarenbach S 2011 | | |
|--|-------------------|----|------------|----|-------------|----|-----------------------------|----|--------------|----|----------|----|--------------|----|------------------|----|-------------------|----|--|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Las relaciones causales dentro de la estructura del modelo han sido justificadas? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |
| Estrategias y comparadores | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se ha definido claramente las opciones que se evaluarán? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |
| ¿Se ha incluido todas las opciones posibles dentro de la evaluación? | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se ha justificado la exclusión de alguna alternativa posible? | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Tipo de modelo | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se ha especificado el modelo? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |
| ¿El tipo de modelo usado es el adecuado para el problema? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |
| Horizonte temporal | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿El horizonte temporal usado es suficiente para reflejar todas las diferencias importantes entre las opciones? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |
| ¿Se ha especificado y justificado claramente el horizonte temporal del modelo, la duración del tratamiento y la duración de los efectos del tratamiento? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |
| Vías o estados de enfermedades | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Los estados o vías de la enfermedad reflejan el proceso biológico subyacente de la enfermedad y el impacto de las intervenciones? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |

| Aspecto a evaluar | Bergenheim K 2012 | | Coyle 2002 | | Davies 2011 | | Díaz de León-Castañeda 2012 | | Erhardt 2012 | | Gao 2012 | | Goodall 2008 | | Granstrom O 2012 | | Klarenbach S 2011 | | |
|--|-------------------|-----|------------|-----|-------------|----|-----------------------------|-----|--------------|-----|----------|-----|--------------|-----|------------------|----|-------------------|----|--|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Duración del ciclo | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Ha sido justificado y definido la longitud del ciclo? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | | X | X | | |
| Identificación de datos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Los métodos para identificación de datos han sido transparentes y apropiados? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |
| ¿Ha sido justificado la elección del algún tipo particular de fuente de datos? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |
| ¿Se ha puesto particular atención para identificar aquellos datos usados para los parámetros más importantes del modelo? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |
| ¿Se ha evaluado adecuadamente la calidad de los datos? | | X | | X | | X | X | | | X | | X | | X | X | | X | | |
| En caso de haber usado opinión de expertos, ¿los métodos han sido descritos y justificados? | | N/A | | N/A | | X | | N/A | | N/A | | N/A | | N/A | X | | X | | |
| Modelamiento de datos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿La metodología de modelamiento de datos está basada y justificada por métodos epidemiológicos y estadísticos? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |
| Datos de base | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿La elección de datos de base ha sido descrita y justificada? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |
| ¿Las probabilidades de transición han sido calculadas apropiadamente? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |

| Aspecto a evaluar | Bergenheim K 2012 | | Coyle 2002 | | Davies 2011 | | Díaz de León-Castañeda 2012 | | Erhardt 2012 | | Gao 2012 | | Goodall 2008 | | Granstrom O 2012 | | Klarenbach S 2011 | | |
|--|-------------------|----|------------|----|-------------|----|-----------------------------|----|--------------|----|----------|----|--------------|----|------------------|----|-------------------|----|--|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se han aplicado correcciones de mitad de ciclo tanto a costos como a desenlaces? | | X | | X | | X | | X | | X | | X | X | | | X | | X | |
| En caso de no haber aplicado correcciones de mitad de ciclo, ¿se justificó su no uso? | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Efectos de tratamiento | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Si se han obtenido datos de efecto de tratamiento de estudios clínicos, ¿estos se han sintetizado usando las técnicas adecuadas? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |
| ¿Los métodos y supuestos usados para extrapolar resultados de corto plazo para desenlaces finales han sido documentados y justificados? ¿y los supuestos de las alternativas exploradas usando análisis de sensibilidad? | | X | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |
| ¿Los supuestos respecto al efecto continuado del tratamiento una vez que este ha finalizado han sido documentados y justificados usando un análisis de sensibilidad? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |
| Costos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Los costos han sido descritos y justificados? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |
| ¿La fuente de costos ha sido documentada? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |

| Aspecto a evaluar | Bergenheim K 2012 | | Coyle 2002 | | Davies 2011 | | Díaz de León-Castañeda 2012 | | Erhardt 2012 | | Gao 2012 | | Goodall 2008 | | Granstrom O 2012 | | Klarenbach S 2011 | | |
|---|-------------------|-----|------------|-----|-------------|-----|-----------------------------|----|--------------|-----|----------|----|--------------|----|------------------|----|-------------------|-----|--|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿La tasa de descuento ha sido documentada y justificada? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |
| Utilidades | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Los datos de utilidad han sido documentados apropiadamente? | | N/A | | N/A | X | | | X | X | | X | | X | | X | | X | | |
| ¿Las fuentes de los datos de utilidad han sido documentadas? | | N/A | | N/A | X | | | X | X | | X | | X | | X | | X | | |
| ¿Han sido descritos adecuadamente los métodos para obtener los datos de utilidad? | | N/A | | N/A | X | | | X | X | | X | | X | | X | | X | | |
| Incorporación de datos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Todos los datos del modelo han sido descritos y referenciados? | X | | X | | X | | | X | X | | X | | X | | X | | X | | |
| ¿Los supuestos y la elección de datos han sido hechos explícitos y justificados? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |
| ¿El proceso de incorporación de datos ha sido transparente? | X | | X | | X | | | X | X | | X | | X | | X | | X | | |
| En caso de haber usado distribuciones para los parámetros, ¿estos han sido descritos y justificados? | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Evaluación de la incertidumbre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se evaluó los cuatro tipos principales de incertidumbre: (metodológica, estructural, parámetros y heterogeneidad)? | X | | X | | X | | | X | X | | X | | X | | X | | X | | |
| En caso de no haberse realizado, ¿se justificó su omisión? | | N/A | | N/A | | N/A | | X | | N/A | | X | | X | | X | | N/A | |

| Aspecto a evaluar | Bergenheim K 2012 | | Coyle 2002 | | Davies 2011 | | Díaz de León-Castañeda 2012 | | Erhardt 2012 | | Gao 2012 | | Goodall 2008 | | Granstrom O 2012 | | Klarenbach S 2011 | | |
|--|-------------------|----|------------|----|-------------|----|-----------------------------|----|--------------|----|----------|----|--------------|----|------------------|----|-------------------|----|--|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Incertidumbre metodológica | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿La incertidumbre metodológica ha sido manejada corriendo el modelo con supuestos metodológicos diferentes? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |
| Incertidumbre estructural | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se evaluó la incertidumbre estructural usando análisis de sensibilidad? | X | | X | | X | | | X | X | | X | | X | | X | | X | | |
| Incertidumbre por heterogeneidad | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se evaluó la incertidumbre por heterogeneidad usando el modelo en subgrupos poblacionales diferentes? | X | | X | | X | | | X | X | | | X | | X | | X | X | | |
| Incertidumbre de parámetros | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Los métodos para evaluar la incertidumbre de parámetros han sido apropiados? | X | | X | | X | | | X | X | | X | | X | | X | | X | | |
| Si los parámetros fueron representados por estimaciones puntuales, ¿los rangos usados en el análisis de sensibilidad han sido documentados y justificados? | X | | | X | | X | | X | X | | X | | X | | X | | X | | |
| Consistencia interna | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Hay evidencia que la lógica matemática del modelo ha sido evaluada? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |
| Consistencia externa | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Los resultados contra-intuitivos han sido explicados y justificados? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |
| Si los resultados de los modelos son comparados con datos independientes, | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |

| Aspecto a evaluar | Bergenheim K 2012 | | Coyle 2002 | | Davies 2011 | | Díaz de León-Castañeda 2012 | | Erhardt 2012 | | Gao 2012 | | Goodall 2008 | | Granstrom O 2012 | | Klarenbach S 2011 | | |
|--|-------------------|----|------------|----|-------------|----|-----------------------------|----|--------------|----|----------|----|--------------|----|------------------|----|-------------------|----|--|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿son las diferencias explicadas y justificadas? | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Los resultados han sido comparados con los resultados de otros modelos y las similitudes o diferencias han sido justificadas? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | | |

| Aspecto a evaluar | Lee WC 2011 | | Palmer AJ 2004 | | Ramsdell JW 2003 | | Schwarz B 2008 | | St Charles M 2009 | | Tunis S.L 2010 | | Valentine WJ 2011 | |
|---|-------------|----|----------------|----|------------------|----|----------------|----|-------------------|----|----------------|----|-------------------|----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | |
| Problema de decisión | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se ha establecido claramente el problema de decisión? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿El objetivo de la evaluación y del modelo especificado es consistente con el problema de decisión? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se ha especificado el tomador de decisión principal a quien va dirigido el modelo? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Perspectiva | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se ha establecido y justificado la perspectiva del modelo? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Son consistentes los <i>inputs</i> del modelo con la perspectiva establecida? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Son los desenlaces del modelo consistentes con la perspectiva y los objetivos de este? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Estructura | | | | | | | | | | | | | | |

| Aspecto a evaluar | Lee WC 2011 | | Palmer AJ 2004 | | Ramsdell JW 2003 | | Schwarz B 2008 | | St Charles M 2009 | | Tunis S.L 2010 | | Valentine WJ 2011 | |
|--|-------------|----|----------------|----|------------------|----|----------------|-----|-------------------|-----|----------------|----|-------------------|----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Es consistente la estructura del modelo con la teoría de la condición de salud que está siendo evaluada? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Las fuentes de los datos usados para desarrollar el modelo han sido especificadas? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Las relaciones causales dentro de la estructura del modelo han sido justificadas? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Estrategias y comparadores | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se ha definido claramente las opciones que se evaluarán? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se ha incluido todas las opciones posibles dentro de la evaluación? | | X | | X | | X | X | | X | | X | | | X |
| ¿Se ha justificado la exclusión de alguna alternativa posible? | | X | | X | | X | | N/A | | N/A | X | | | X |
| Tipo de modelo | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se ha especificado el modelo? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿El tipo de modelo usado es el adecuado para el problema? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Horizonte temporal | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿El horizonte temporal usado es suficiente para reflejar todas las diferencias importantes entre las opciones? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se ha especificado y justificado claramente el horizonte temporal del modelo, la duración del tratamiento y la duración de los efectos del tratamiento? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Vías o estados de enfermedades | | | | | | | | | | | | | | |

| Aspecto a evaluar | Lee WC 2011 | | Palmer AJ 2004 | | Ramsdell JW 2003 | | Schwarz B 2008 | | St Charles M 2009 | | Tunis S.L 2010 | | Valentine WJ 2011 | |
|--|----------------|----|-------------------|-----|---------------------|----|-------------------|----|----------------------|----|-------------------|-----|----------------------|----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Los estados o vías de la enfermedad reflejan el proceso biológico subyacente de la enfermedad y el impacto de las intervenciones? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Duración del ciclo | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Ha sido justificado y definido la longitud del ciclo? | | X | | X | X | | X | | | X | X | | | X |
| Identificación de datos | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Los métodos para identificación de datos han sido transparentes y apropiados? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Ha sido justificado la elección del algún tipo particular de fuente de datos? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se ha puesto particular atención para identificar aquellos datos usados para los parámetros más importantes del modelo? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se ha evaluado adecuadamente la calidad de los datos? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| En caso de haber usado opinión de expertos, ¿los métodos han sido descritos y justificados? | X | | | N/A | X | | X | | X | | | N/A | X | |
| Modelamiento de datos | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿La metodología de modelamiento de datos está basada y justificada por métodos epidemiológicos y estadísticos? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Datos de base | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿La elección de datos de base ha sido descrita y justificada? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |

| Aspecto a evaluar | Lee WC 2011 | | Palmer AJ 2004 | | Ramsdell JW 2003 | | Schwarz B 2008 | | St Charles M 2009 | | Tunis S.L 2010 | | Valentine WJ 2011 | |
|--|----------------|----|-------------------|----|---------------------|----|-------------------|----|----------------------|----|-------------------|----|----------------------|----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Las probabilidades de transición han sido calculadas apropiadamente? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Se han aplicado correcciones de mitad de ciclo tanto a costos como a desenlaces? | | X | | X | X | | | X | | X | | X | | X |
| En caso de no haber aplicado correcciones de mitad de ciclo, ¿se justificó su no uso? | | X | | X | X | | | X | | X | | X | | X |
| Efectos de tratamiento | | | | | | | | | | | | | | |
| Si se han obtenido datos de efecto de tratamiento de estudios clínicos, ¿estos se han sintetizado usando las técnicas adecuadas? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Los métodos y supuestos usados para extrapolar resultados de corto plazo para desenlaces finales han sido documentados y justificados? ¿y los supuestos de las alternativas exploradas usando análisis de sensibilidad? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Los supuestos respecto al efecto continuado del tratamiento una vez que este ha finalizado han sido documentados y justificados usando un análisis de sensibilidad? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Costos | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Los costos han sido descritos y justificados? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿La fuente de costos ha sido documentada? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿La tasa de descuento ha sido documentada y justificada? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Utilidades | | | | | | | | | | | | | | |

| Aspecto a evaluar | Lee WC 2011 | | Palmer AJ 2004 | | Ramsdell JW 2003 | | Schwarz B 2008 | | St Charles M 2009 | | Tunis S.L 2010 | | Valentine WJ 2011 | |
|---|-------------|-----|----------------|----|------------------|----|----------------|----|-------------------|----|----------------|----|-------------------|----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Los datos de utilidad han sido documentados apropiadamente? | X | | | X | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Las fuentes de los datos de utilidad han sido documentadas? | X | | | X | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Han sido descritos adecuadamente los métodos para obtener los datos de utilidad? | X | | | X | X | | X | | X | | X | | X | |
| Incorporación de datos | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Todos los datos del modelo han sido descritos y referenciados? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Los supuestos y la elección de datos han sido hechos explícitos y justificados? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿El proceso de incorporación de datos ha sido transparente? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| En caso de haber usado distribuciones para los parámetros, ¿estos han sido descritos y justificados? | | N/A | | X | X | | | X | X | | X | | | X |
| Evaluación de la incertidumbre | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se evaluó los cuatro tipos principales de incertidumbre: (metodológica, estructural, parámetros y heterogeneidad)? | X | | X | | | X | | X | X | | X | | X | |
| En caso de no haberse realizado, ¿se justificó su omisión? | X | | X | | | X | | X | X | | X | | X | |
| Incertidumbre metodológica | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿La incertidumbre metodológica ha sido manejada corriendo el modelo con supuestos metodológicos diferentes? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Incertidumbre estructural | | | | | | | | | | | | | | |

| Aspecto a evaluar | Lee WC 2011 | | Palmer AJ 2004 | | Ramsdell JW 2003 | | Schwarz B 2008 | | St Charles M 2009 | | Tunis S.L 2010 | | Valentine WJ 2011 | |
|--|----------------|----|-------------------|----|---------------------|----|-------------------|----|----------------------|----|-------------------|----|----------------------|----|
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| DIMENSIONES DE CALIDAD | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se evaluó la incertidumbre estructural usando análisis de sensibilidad? | X | | X | | | X | X | | X | | X | | X | |
| Incertidumbre por heterogeneidad | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Se evaluó la incertidumbre por heterogeneidad usando el modelo en subgrupos poblacionales diferentes? | | | X | | | X | | X | X | | X | | X | |
| Incertidumbre de parámetros | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Los métodos para evaluar la incertidumbre de parámetros han sido apropiados? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Si los parámetros fueron representados por estimaciones puntuales, ¿los rangos usados en el análisis de sensibilidad han sido documentados y justificados? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Consistencia interna | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Hay evidencia que la lógica matemática del modelo ha sido evaluada? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Consistencia externa | | | | | | | | | | | | | | |
| ¿Los resultados contra-intuitivos han sido explicados y justificados? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| Si los resultados de los modelos son comparados con datos independientes, ¿son las diferencias explicadas y justificadas? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |
| ¿Los resultados han sido comparados con los resultados de otros modelos y las similitudes o diferencias han sido justificadas? | X | | X | | X | | X | | X | | X | | X | |