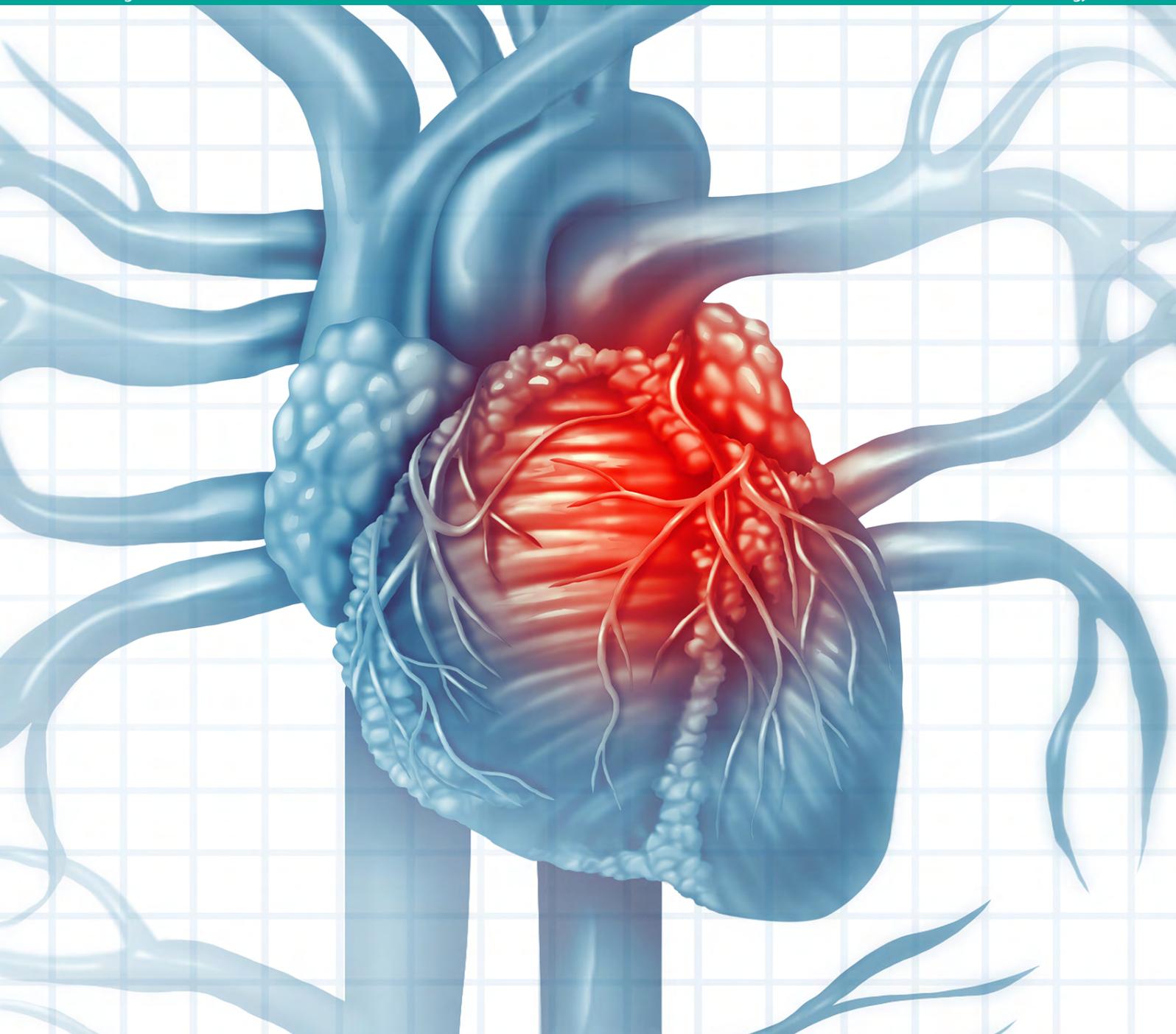


THE LANCET

Diabetes & Endocrinology

Edición Argentina · Número 2 · Año 2020

www.thelancet.com/diabetes-endocrinology



Comentario

Consecuencias cardiovasculares y deficiencia cardíaca con las terapias de diabetes de tipo 2
¿cuán importante es la pérdida de peso?

Ver página 4

Artículo

Diabetes tipo 2: medicamentos y estrategias hipoglucemiantes, eventos cardiovasculares ateroscleróticos e insuficiencia cardíaca

Ver página 12

Revisión

Factores de riesgo y estrategias de prevención para la cetoacidosis diabética en personas con diabetes tipo 1 establecida

Ver página 32

 **Glucemix**
Vildagliptin

 **Glucemix Met**
Vildagliptin + Metformina

Eficacia integral durante las 24 hs.^(1,2,3)



Presentaciones:

Glucemix 50 mg: Envases por 28 y 56 comprimidos

Glucemix Met 50/500 mg: Envases por 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Glucemix Met 50/850 mg: Envases por 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Glucemix Met 50/1000 mg: Envases por 30 y 60 comprimidos recubiertos.




Programa
de Ayuda al Paciente Bagó

- **Glucemix Met** demostró eficacia superior a la monoterapia con metformina desde el inicio del tratamiento.⁽⁴⁾
- **Glucemix Met** tan eficaz como la asociación glimepirida + metformina.⁽⁵⁾



Glucemix



Glucemix Met

Escanee el código para acceder a la información completa del producto.

(1) Marfella R, Barbieri M, Grella R, Rizzo MR, Nicoletti GF, Paolisso G. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. J Diabetes Comp 2010;14(2):79-83. (2) Maria Rosaria Rizzo, Md, PhD, Micheal Angela Barbieri, Md, PhD, Raffaele Marfella, Md, PhD Giuseppe Paolisso, Md, PhD, Reduction of Oxidative Stress and Inflammation by Blunting Daily Acute Glucose Fluctuations in Patients with Type 2 Diabetes. Diabetes Care 35:2076-2082, 2012(3) Guerci B, et al. Continuous glucose profiles with vildagliptin versus sitagliptin in add-on metformin: Results from the randomized Optima study. Diabetes Metab 2012;38:359-66. (4) E. Bosi, F. Dotta, Y. Jia, and M. Goodman. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Obesity and Metabolism, 11, 2009, 506-515. (5) Ferranini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahren B, Byiers S, Shao Q, Dejager S. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs glimepirida in patients with T2DM inadequately controlled on metformin monotherapy. Diab Obes Metabol 2009; 11: 157-166. Laboratorios Bagó S.A., Bdo. de Ingoyen 248 (C1097AAF), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Material para uso exclusivo del profesional de la salud. Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes, consumidores y/o público en general.

Este producto se comercializa bajo licencia de Novartis Argentina S.A.
 **NOVARTIS**

Material para uso exclusivo del profesional médico.
Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes, consumidores y/o público general.



The Lancet Diabetes & Endocrinology
125 London Wall,
London EC2Y 5AS, UK
T +44 (0)20 7424 4296
F +44 (0)1865 853021
The Lancet—New York
230 Park Avenue, Suite 800,

New York, NY 10169, USA
T +1 212 633 3810
F +1 212 633 3853

The Lancet—Beijing
Unit 1-6, 7F, Tower W1, Oriental Plaza,
Beijing 100738 China
T +86 10 85208872
F +86 10 85189297

diabetes-endocrinology@lancet.com

Editor
Marta Koch

Editores adjuntos
David Holmes

Editor sénior
Arianna Colosio
Neil Bennet

Jefes de Redacción
Lucy Banham
Hannah Jones

Editores gerentes sénior adjuntos
Olaya Astudillo
Tim Dehnel
Laura Pryce

Subjefes de redacción
Emilia Harding, Kayleigh Hook,
Helen Penny

Editor ejecutivo de Norteamérica
Rebecca Cooney (New York)

Editor de Asia
Helena Hui Wang (Beijing)

Editores asistentes sénior
Jonathan Blott, Bianca Brandon,
Benjamin Burlton,
Benjamin Burwood, Ashley Cooper,
Sophia Davis, Jessica Dwyer,
Mariam Faruqi, Harsimran Flora,
Elizabeth Francis, Danielle Gash,
Rachel Hellier, Rhiannon Howe,
Anna Johnson, Eleftheria Kyriacou,
Charlotte Leigh, Hannah Linne,
Clara Llorente Lemm, Gabriella Merry,
Aine O'Connor, Sarah Passey,
Any Sharman, Katy Sheen,
Ludmila Sheytanova,
Ashley Steeper, Owen Stretton,
Joana Vindeirinho, Giulia Vivaldi,
Chris Wortley

Editores Asistentes
Asma'a Adjerid, Rebecca Barksby,
Stephanie Becker, Petros Beeley,
Claire Castle, Florence Costalas,
Anna-Lena Elpers,
Rebecca Gamble-Milner,
Bethany Gomersall, Tanzina Islam,
Maria Marais, Paula Preyzner,
Maneet Virdi, Jack Williamson,
Laura Wood

Director Edición
David Collingridge

Subdirector editorial
Fi Macnab

Editor/Director editorial
Richard Horton

Edición
US (only)

Impreso en Argentina

Portada
161696889 © Skypixel | Dreamstime.com



Enfermedad cardiovascular

THE LANCET

Diabetes & Endocrinology

Edición Argentina · Número 2 · Año 2020

Comentario

4 Consecuencias cardiovasculares y deficiencia cardíaca con las terapias de diabetes de tipo 2: ¿cuán importantes es la pérdida de peso?

Angelo Avogaro, Gian Paolo Fadini

Correspondencia

7 Diabetes gestacional y crecimiento excesivo del feto: hora de repensar las directrices para el cribado

Eusebio Chiefari, Paola Quaresima, Federica Visconti, Maria Mirabelli,
*Antonio Brunetti

Enfoque Regional

10 Diabetes en Escocia: una ola creciente

Helen M Colhoun, John McKnight

Editor local

Carla Musso
Coordinadora de Diabetes Unidad
Cardiometabólica Fundación Favalaro.
Av. Belgrano 1782.
C1093AAS.CABA.Argentina.

CONSULT PHARMA S.R.L.

Av. Libertador 1219. Piso 9, oficina 4. Vicente López. Buenos Aires. Argentina.

Elsevier no asume responsabilidad alguna por lesiones y/o daños causados a personas o bienes por cuestiones de responsabilidad por productos, negligencia o por cualquier otro motivo, ni por el uso o aplicación de métodos, productos, indicaciones o ideas contenidas en el presente material. Debido al rápido avance de las ciencias médicas, se deberá realizar, en particular, una verificación independiente de los diagnósticos y las dosificaciones de los fármacos. Aunque es de esperarse que todo el material publicitario concuerde con las normas éticas (médicas), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni aval de la calidad o el valor de dicho producto ni de las afirmaciones que su fabricante haga respecto del mismo.

Consult Pharma S.R.L. ha asumido exclusiva responsabilidad por la traducción. Elsevier no asume responsabilidad alguna por lesiones y/o daños causados a personas o bienes por cuestiones de responsabilidad por productos, negligencia o por cualquier otro motivo, ni por el uso o aplicación de métodos, productos, indicaciones o ideas contenidas en el presente material. Debido al rápido avance de las ciencias médicas, se deberá realizar, en particular, una verificación independiente de los diagnósticos y las dosificaciones de los medicamentos. [Aunque es de esperarse que todo el material publicitario concuerde con las normas éticas (médicas), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni aval de la calidad o el valor de dicho producto ni de las afirmaciones que su fabricante haga respecto del mismo].

Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales por lo que se deslinda a las empresas e instituciones auspiciantes de toda responsabilidad al respecto.

The Lancet is a trade mark of RELX
Intellectual Properties SA, used
under license.

The Lancet is a trade mark of Elsevier Limited.
The Lancet es una marca registrada de Elsevier Ltd.

Artículo

12 Medicamentos y estrategias hipoglucemiantes, eventos cardiovasculares ateroscleróticos e insuficiencia cardíaca en personas con diabetes tipo 2 o con riesgo de padecerla: una revisión sistemática actualizada y un metaanálisis de ensayos aleatorizados de resultados cardiovasculares

Olivia R Ghosh-Swaby, Shaun G Goodman, Lawrence A Leiter, Alice Cheng,
Kim AConnelly, David Fitchett, Peter Jüni, Michael E Farkouh, Jacob A Udell

Revisión

32 Factores de riesgo y estrategias de prevención para la cetoacidosis diabética en personas con diabetes tipo 1 establecida

Dominic Ehrmann, Bernhard Kulzer, Timm Roos, Thomas Haak, Mohammed Al-Khatib, Norbert Hermanns

➔ Revisada por pares y acelerada para su publicación en 4 a 8 semanas

➔ Visitar www.thelancet.com para información sobre material suplementario

➔ Visitar www.thelancet.com redifusión multimedia

➔ Versión verificada por CrossMark

➔ Artículo de acceso público

Para páginas electrónicas visitar www.thelancet.com/diabetes-endocrinology

Consejo asesor internacional

Gail Adler (USA)
Kristien Boelaert (UK)
Juliana CN Chan (China)
Juliet Compston (UK)
Martine Cools (Belgium)
Justine Davies (UK)
Barbara Demeneix (France)
Richard Feeders (Netherlands)
Nita Forouhi (UK)
Gema Frühbeck (Spain)
Robert Hegele (Canada)
Lorenz C Hofbauer (Germany)
Frank B Hu (USA)
William J Jeffcoate (UK)

Linong Ji (China)
Kamlesh Khunti (UK)
Laurent Legault (Canada)
Chantal Mathieu (Belgium)
Stephanie Page (USA)
An Pan (China)
Elizabeth Pearce (USA)
Anna Peeters (Australia)
Norbert Stefan (Germany)
Coen Stehouwer (Netherlands)
Katherine Tuttle (US)
John Yudkin (UK)
Paul Zimmet (Australia)
Sophia Zoungas (Australia)

Información para los autores

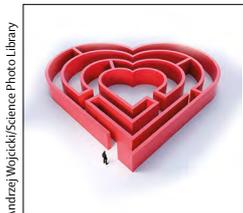
Visitar www.thelancet.com/lancet-diabetes-endocrinology-information-for-authors.

Defensor

Malcolm Molyneux (c/o The Lancet or ombudsman@lancet.com)



Consecuencias cardiovasculares y deficiencia cardíaca con las terapias de diabetes de tipo 2: ¿cuán importante es la pérdida de peso?



Andrzej Wojcicki/Science Photo Library

Ver [Artículos](#) de la página 11

Con la disponibilidad de los agonistas del receptor de GLP-1 y los inhibidores SGLT2, se ha rechazado la hipótesis nula de un efecto neutral de la terapia para la diabetes en las complicaciones macrovasculares. Los ensayos de consecuencias cardiovasculares y varios metaanálisis han mostrado de manera consistente que estos fármacos, la mayoría en prevención secundaria, disminuyen las complicaciones cardíacas graves (MACE, por sus siglas en inglés), la mortalidad cardiovascular, la mortalidad general y el ingreso hospitalario por deficiencia cardíaca.^{1,2} Ningún otro fármaco cardioactivo, incluidas las estatinas, los bloqueadores del sistema renina-angiotensina o la PCSK9 tienen efectos beneficiosos tan fuertes.

En *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Olivia Ghosh-Swabyy colegas³ dan un paso más en su revisión sistemática actualizada y metaanálisis de los ensayos de las consecuencias cardiovasculares importantes y cubren varios fármacos y estrategias hipoglucemiantes en personas con o en riesgo de tener diabetes de tipo 2. Los resultados generales sugieren una reducción en las MACE con hipoglucemiantes o estrategias hipoglucemiantes (razón de riesgos [RR] 0,92, 95 % IC 0,89-0,95, $p < 0,0001$); si bien no hubo ningún efecto neto en el riesgo de deficiencia cardíaca (0,98, 0,90-1,08, $p = 0,71$), la magnitud y la direccionalidad del riesgo relativo varió con la clase de fármaco o tipo de intervención, con una metarregresión que sugiere un posible vínculo entre la reducción del peso corporal y un riesgo reducido de deficiencia cardíaca. Cuando los investigadores se enfocaron en las consecuencias cardiovasculares con tratamientos que son particularmente eficaces para la reducción del peso corporal (intervención intensiva en el estilo de vida, inhibidores de la SGLT2 y los agonistas del receptor de GLP-1), mostraron reducciones en el riesgo de las MACE (RR 0,88, 95 % IC 0,84-0,92), muerte cardiovascular (0,85, 0,79-0,93), mortalidad general (0,87, 0,82-0,92), infarto de miocardio (0,90, 0,85-0,95) y accidente cerebrovascular (ACV) (0,90, 0,82-0,98). Estos resultados fueron significativos y sin heterogeneidad por ensayo o por el estado basal del paciente. Sin embargo, se deben tener en cuenta algunas advertencias.

Si bien se informó un efecto beneficioso en las MACE en tres de cuatro ensayos inhibidores de la SGLT2 y en cuatro de seis ensayos de los agonistas del receptor de GLP-1, los efectos en cada componente de las MACE (muerte cardiovascular, infarto de miocardio y ACV) variaron entre los

ensayos. Esto es una deficiencia importante porque, en la clínica, los pacientes experimentan un evento por vez, no una consecuencia compuesta. Los ensayos con criterios de valoración más específicos guiarían mejor a los clínicos en la elección del mejor fármaco para cada paciente. También se necesitan estudios que comparen directamente los agonistas del receptor de GLP-1 con los inhibidores de la SGLT2.

Probablemente, la observación más curiosa del metaanálisis de Ghosh-Swabyy colegas es que por cada 1 kg de pérdida de peso corporal con intervenciones hipoglucemiantes, se observó un 5,9 % (95 % IC 3,9-8,0) de disminución en la RR de insuficiencia cardíaca, especialmente impulsada, entre otros, por los ensayos del inhibidor de la SGLT2. El efecto beneficioso en el riesgo de deficiencia cardíaca de las intervenciones asociadas con la pérdida de peso fue aparente, independientemente de la enfermedad cardiovascular, deficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica establecidas en la situación inicial. Por lo tanto, la pérdida de peso emerge como un impulsor principal de la capacidad de un fármaco para reducir el riesgo de deficiencia cardíaca. ¿Este resultado beneficia clínicamente a todos los pacientes? Primero, todavía no sabemos si los beneficios de la pérdida de peso inducida por terapia para la deficiencia cardíaca potencial ocurren en pacientes con fracción de eyección reducida o preservada. Segundo, se ha propuesto una epidemiología contraria a través de la cual el colesterol alto del IMC y la presión arterial están asociados con una mejor supervivencia, especialmente en los pacientes mayores con deficiencia cardíaca y en mujeres.⁴ Las mujeres generalmente no están bien representadas en los ensayos de consecuencias cardiovasculares y se subestima la prevalencia basal de deficiencia cardíaca en la mayoría de dichos ensayos de diabetes de tipo 2.⁵ Sería clínicamente informativo saber si los tratamientos para la diabetes que reducen el peso corporal mantienen un efecto cardiovascular positivo al aumentar la edad y en las mujeres.

Por lo general suponemos que una pérdida de peso beneficiosa está determinada por la pérdida de grasa visceral, que es más importante en términos de salud cardiovascular.⁶ Sin embargo, el estado de los fluidos corporales puede ser más importante que la grasa: las glitazonas aumentan la grasa subcutánea (no la visceral), pero pueden provocar deficiencia cardíaca por sobrecarga de fluidos. En contraste, el cambio en la composición corporal con los inhibidores

SGLT2 es un tema algo controvertido⁷, pero la reducción de volumen extracelular podría explicar la protección contra la deficiencia cardíaca. Más aún, los agonistas del receptor de GLP-1 producen más pérdidas sostenidas de peso corporal y grasa visceral que los inhibidores de la SGLT2, pero ejercen efectos más pequeños en la deficiencia cardíaca, mientras que la insulina no protege de la deficiencia cardíaca ni la empeora, a pesar de que induce el aumento de peso y la retención de líquidos. Por lo tanto, el mecanismo por el cual una pérdida moderada de peso podría proteger de la deficiencia cardíaca sigue siendo esquivo.

El vínculo entre la pérdida de peso inducida por tratamiento y la protección contra la deficiencia cardíaca, ¿depende del fármaco mismo, de la cantidad de peso perdido o de otros factores desconocidos? Las asociaciones deducidas de metarregresiones no permiten establecer la causalidad.⁸ Por lo tanto, la interpretación correcta de la metarregresión por parte de Ghosh-Swabby y colegas sería que, en los ensayos en los que el tratamiento activo redujo el peso corporal comparado con el tratamiento de control, se observó la protección contra la deficiencia cardíaca. Esta afirmación no es lo mismo que decir que los pacientes que perdieron peso tuvieron un riesgo reducido de deficiencia cardíaca. A pesar de que el análisis de los datos de los individuos participantes ayudaría a diseccionar este tema, otros factores intrínsecos al ensayo podrían explicar dicha asociación. Los investigadores no mencionan el papel potencial de la hipoglucemia, un factor nocivo en la capacidad para perder peso: Los agonistas del receptor de GLP-1 y los inhibidores de la SGLT2 no causan hipoglucemia, pero, para mantener la incertidumbre glucémica, la adición de insulina en el ensayo y sulfonilureas fue más común en los grupos placebo del ensayo que en los grupos de tratamiento activo. El entorno del ensayo de la consecuencia cardiovascular está lejos de la práctica clínica de rutina, y este ejemplo muestra cómo el inferir causalidad de la metarregresión del ensayo puede llevar a una opinión sesgada.

El metaanálisis de Ghosh-Swabby y colegas establece una vez más a los agonistas del receptor de GLP-1 y a los inhibi-

dores de la SGLT2 como fármacos modificantes de la enfermedad. Sin embargo, lamentablemente muchos aspectos del tratamiento de la diabetes siguen sin estar resueltos. ¿Debemos usar estos fármacos temprano en el curso de la enfermedad? ¿Por qué los efectos positivos observados en el corazón, el cerebro y el riñón no se ven también en la retina, la circulación periférica y el sistema nervioso? Nuestro entusiasmo por estos resultados se ve empañado porque problemas de tamaño importancia clínica siguen sin resolverse.

AA ha recibido subvenciones para la investigación, honorarios por conferencias u honorarios del consejo asesor por parte de Merck Sharp & Dohme, AstraZeneca, Novartis, Mundipharma, Boehringer Ingelheim, Sanofi, GlaxoSmithKline, Novo Nordisk, Lilly, Servier y Takeda. GPF ha recibido honorarios por conferencias o apoyo de subvenciones por parte de Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Mundipharma, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi y Servier.

*Angelo Avogaro, Gian Paolo Fadini
angelo.avogaro@unipd.it

Departamento de Medicina, Universidad de Padua, Padua 35128, Italia

- 1 Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 776–85.
- 2 Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393: 31–39.
- 3 Ghosh-Swabby OR, Goodman SG, Leiter LA, et al. Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomised cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 418–35.
- 4 Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1439–44.
- 5 Greene SJ, Vaduganathan M, Khan MS, et al. Prevalent and incident heart failure in cardiovascular outcome trials of patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1379–90.
- 6 Neeland IJ, Ross R, Després J-P, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 715–25.
- 7 Fadini GP, Bonora BM, Zatti G, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on HDL cholesterol, particle size, and cholesterol efflux capacity in patients with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16: 42.
- 8 Thompson SG, Higgins JP. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Stat Med* 2002; 21: 1559–73.

LIPOMAX

Ácido Fenofíbrico

INNOVACIÓN EN ÁCIDO FENOFÍBRICO

Primer Ácido Fenofíbrico de liberación inmediata y máxima biodisponibilidad.

Aprobado por FDA para su utilización en forma concomitante con estatinas.

LIPOMAX

Previene las complicaciones micro y macrovasculares del paciente con Diabetes Mellitus Tipo 2.

LIPOMAX

Reduce el riesgo cardiovascular del paciente con altos niveles de Triglicéridos y Colesterol total o Colesterol HDL disminuido.



Lipomax 35:
Ácido Fenofíbrico 35 mg
conteniendo 30 comprimidos.

Lipomax 105:
Ácido Fenofíbrico 105 mg
conteniendo 30 comprimidos



Principio Activo
aprobado por



Diabetes gestacional y crecimiento excesivo del feto: hora de repensar las directrices para el cribado

La derivación excesiva de nutrientes al feto y la aceleración de la trayectoria de crecimiento fetal en mujeres con diabetes gestacional aumenta el riesgo de macrosomía.¹ Además, independientemente del peso de nacimiento, los neonatos nacidos de madres con diabetes gestacional tienen mayor adiposidad que los neonatos nacidos de madres sin obesidad y con tolerancia normal a la glucosa, y están predispuestos a la obesidad y a los trastornos metabólicos relacionados con la obesidad en la vida adulta.² A pesar de esta evidencia, no está claro cuándo y cómo se debería hacer

un diagnóstico de diabetes gestacional, cuáles deberían ser los objetivos terapéuticos y, más importante, si las mujeres con un diagnóstico temprano de diabetes gestacional se beneficiarían del tratamiento.

En un estudio posible de cohorte, amplio y con muchas razas en *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Li y colegas³ informan que la aceleración inicial del crecimiento fetal y la adherencia de la masa adiposa se puede detectar a las 20 semanas de gestación, por lo tanto se sugiere que el cribado para la diabetes se debe hacer antes de las recomendadas 24 a 28 semanas de gestación. En este contexto, las directrices italianas⁴, que indican el cribado temprano en las semanas 16 a 18 de gestación para las mujeres con riesgo de diabetes gestacional (diabetes gestacional previa, IMC pregravidiz ≥ 30 kg/m², o glucemia en ayunas en la primera visita prenatal entre 5,6 mmol/l y 6,9 mmol/l), puede ofrecer la oportunidad de corroborar y ampliar las

observaciones de Li y colegas. En esta *Correspondencia* proporcionamos más evidencia para la aparición temprana de crecimiento fetal excesivo relacionado con la diabetes gestacional, que puede ser susceptible de reversión con un tratamiento temprano y apropiado, por lo cual defendemos la necesidad de corregir las estrategias actuales de cribado para contrarrestar la diabetes gestacional en una manera oportuna.^{2,3,5}

En un estudio retrospectivo y basado en la población, inscribimos a 701 mujeres consecutivas caucásicas con embarazo de feto único en nuestro hospital de atención terciaria (Hospital Pugliese-Ciaccio) en Catanzaro, Italia, entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2019. Todas las mujeres pasaron por una evaluación de rutina de ultrasonido de biometría y crecimiento fetal (exploración de anomalías) en las semanas 19 a 21 de gestación, con cribado de diabetes gestacional en las semanas 16 a 18 o 24 a 28 de gestación

	Mujeres con alto riesgo de diagnóstico de diabetes gestacional en cribado temprano (n=26)	Mujeres con alto riesgo de diagnóstico de diabetes gestacional en cribado tardío* (n=51)	valor p†	Mujeres sin riesgo de diagnóstico de diabetes gestacional en cribado tardío (n=111)	Mujeres con tolerancia normal a la glucosa en cribado tardío (n=504)
Edad gestacional en evaluación de crecimiento fetal por ultrasonido, semanas	20,6 (0,4)	20,6 (0,4)	0,63	20,6 (0,4)	20,6 (0,4)
Circunferencia de la cabeza, centile	49,3 (22,4)	51,8 (26,4)	0,68	53,1 (24,3)	48,8 (21,9)
Diámetro biparietal, centile	46,5 (22,7)	49,7 (24,9)	0,58	49,7 (24,9)	43,6 (22,7)
Diámetro transversal del cerebelo, centile	51,7 (16,1)	48,1 (14,4)	0,82	47,9 (15,2)	49,4 (14,1)
Circunferencia abdominal, centile	46,6 (24,6)	65,6 (21,6)	0,0007	52,2 (25,0)	46,3 (20,3)
Longitud del fémur, centile	44,2 (19,2)	51,5 (24,4)	0,18	51,2 (25,8)	43,4 (22,2)
Peso estimado del feto, centile	47,5 (19,3)	65,2 (22,9)	0,003	52,5 (25,1)	45,7 (20,2)
Edad gestacional en el parto, semanas	38,6 (1,1)	37,9 (1,8)	0,32	38,1 (1,9)	39,0 (1,5)
Peso de nacimiento, centile	38,3 (23,2)	57,0 (26,4)	0,0043	36,6 (26,7)	41,1 (27,6)

Datos expresados como media (DE). *En este grupo, el diagnóstico se debió a que las mujeres no asistieron a un cribado temprano, en contra de lo recomendado; las mujeres que tuvieron diagnóstico de diabetes gestacional en las semanas 24-28 que no asistieron a un cribado temprano y tuvieron una prueba negativa (n=9) fueron excluidas. Los valores †p se refieren a las diferencias entre mujeres de alto riesgo con diagnóstico temprano y mujeres de alto riesgo con diagnóstico tardío, según se deriva de la prueba no paramétrica de Mann-Whitney; las comparaciones de mujeres de alto riesgo con diagnóstico temprano con los otros grupos no mostraron diferencias significativas.

Tabla: Comparaciones de biometría fetal y peso de nacimiento neonatal por tiempo del cribado de diabetes gestacional y estado de riesgo

(o ambas), de acuerdo a su perfil personal de riesgos, según las directrices italianas.⁴ Las características clínicas y demográficas de las participantes se proporcionan en el apéndice (p. 5). Como se esperaba, en una media de 20,6 semanas (DS 0,4) de gestación, todos los centiles de crecimiento biométrico de los fetos, con la excepción del diámetro transversal del cerebelo, fueron significativamente más altos en las mujeres que experimentaron diabetes gestacional que en las mujeres con un estado normal de glucemia. Es de observar, que cuando comparamos los parámetros biométricos del feto entre el subconjunto de mujeres de alto riesgo con diagnóstico de diabetes gestacional en las semanas 16 a 18 de gestación y las mujeres de alto riesgo con diagnóstico de diabetes gestacional en las semanas 24 a 28 de gestación debido a la negativa de cumplir con las recomendaciones de detección sistemática temprana⁴, encontramos que la circunferencia abdominal, una variable de mayor adherencia adiposa fetal y el peso fetal estimado fueron significativamente más bajos en las mujeres que tuvieron un diagnóstico temprano ($p=0,0007$ y $p=0,0003$ respectivamente; tabla). Consistentes con los resultados de Li y colegas, las diferencias en el crecimiento fetal fueron asociadas con reducciones significativas en los centiles del peso de nacimiento de los neonatos nacidos de madres con un diagnóstico temprano de diabetes gestacional comparado con los neonatos nacidos de mujeres con un diagnóstico tardío de diabetes gestacional (tabla). Es-

tos resultados fueron confirmados por múltiples análisis de regresión que son controlados por factores de confusión maternos potenciales como la edad, el IMC pregravidéz, antecedentes familiares de diabetes y el estado educativo (apéndice p. 6). No se observaron diferencias en los parámetros biométricos fetales entre las mujeres de alto riesgo con un diagnóstico temprano de diabetes gestacional y las mujeres sin alto riesgo con diabetes gestacional o con tolerancia normal a la glucosa en un cribado tardío (tabla), lo que indica que el cribado temprano para la diabetes gestacional (antes de las 20 semanas de gestación), con tratamiento inmediato, también puede prevenir la aparición de trastornos de crecimiento fetal en los embarazos de alto riesgo.

Actualmente, la OMS no tiene una recomendación sobre si hay que hacer el examen para diabetes gestacional ni cómo hacerlo, y la investigación para apoyar una política de cribado viable y efectiva está en curso. A la luz de esto, la identificación temprana de la aceleración del crecimiento fetal en el embarazo, junto con la evidencia de que las medidas compensatorias que empiezan antes de las 20 semanas de gestación pueden prevenir su aparición, ayudará a informar los momentos adecuados dados en las directrices de cribado para la diabetes gestacional y a mejorar los resultados neonatales.³ En la actualidad, el diagnóstico de la diabetes gestacional está precedido con frecuencia por el crecimiento excesivo del feto y una gran circunfe-

rencia abdominal en las 20 semanas de gestación.^{2,3,5} Por lo tanto, nuestras observaciones, que confirman y amplían las de Li y colegas,³ brindan más evidencia para reprogramar el momento adecuado del cribado para la diabetes gestacional en la agenda de salud mundial. Si bien un consenso internacional actualmente está obstaculizado por la incapacidad de identificar de manera confiable a las mujeres con mayor susceptibilidad de diabetes gestacional, un enfoque basado en el perfil personal de riesgos que incluye un cribado más temprano puede ser la solución preferible, incluso desde una perspectiva de costo-eficacia.

Declaramos que no hay conflicto de intereses.

*Eusebio Chiefari, Paola Quaresima, Federica Visconti, Maria Mirabelli, *Antonio Brunetti*
brunetti@unicz.it

Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Magna Graecia de Catanzaro, Catanzaro 88100, Italia (EC, MM, AB); y Unidad Operativa de Ginecología y Obstetricia, Hospital Pugliese-Ciaccio, Catanzaro, Italia (PQ, FV)

- Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *J Endocrinol Invest* 2017; 40: 899-909.
- van Poppel MN, Desoye G. Growing fat in utero: timing is everything. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 259-60.
- Li M, Hinkle SN, Grantz KL, et al. Glycaemic status during pregnancy and longitudinal measures of fetal growth in a multi-racial US population: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 292-300.
- Italian Ministry of Health. Linee guida gravidanza fisiologica aggiornamento 2011: sistema nazionale per le linee guida dell'Istituto Superiore di Sanità. 2011. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_1436_allegato.pdf (accessed April 20, 2020).
- Sovio U, Murphy HR, Smith GC. Accelerated foetal growth prior to diagnosis of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study of nulliparous women. *Diabetes Care* 2016; 39: 982-87.



Publicado en línea 18 de mayo de 2020
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30160-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30160-1)

Para consultar el apéndice, solicitar a info@consultpharma.com.ar

ROSUVAST

rosuvastatina

*Una categoría superior
en estatinas,
con máxima efectividad.*



Presentaciones

Rosuvast 10 mg:
comprimidos x 14, 28 y 56.

Rosuvast 5/20/40 mg:
comprimidos x 28.

Información destinada a profesionales de la salud facultados para prescribir.



Bagó

www.bago.com.ar



Diabetes en Escocia: una ola creciente



Shutterstock

La prevalencia de diabetes de tipo 2 en Escocia ha aumentado un 40 % en la década pasada; casi 270 000 personas ahora viven con diabetes de tipo 2 en la población de Escocia de 5,4 millones.¹ Parte de este aumento es impulsado por el cambio demográfico en la población; la proporción de los que tienen 65 años o más aumentó de 16 % a 19 % en este período, y eso refleja parcialmente los patrones de nacimiento del pasado pero también índices de mortalidad decrecientes. Otro factor es el crecimiento de la población; durante este período la población total de Escocia ha crecido un 10 %, con casi todo el crecimiento atribuible a la migración interior neta. Los índices para la diabetes de tipo 2 han caído de 335 por cada 100 000 personas en 2010 a su índice actual de 312 por cada 100 000 personas por año.¹ Sin embargo, aunque esta tendencia incidente continúe, el envejecimiento proyectado de la población (un aumento esperado del 23 % en mayores de 65 años en los próximos 25 años) significa que la prevalencia de diabetes de tipo 2 seguirá subiendo. Mientras tanto, el principal factor de riesgo subyacente de sobrepeso y obesidad ha permanecido igual en Escocia desde 2008, con casi dos tercios de adultos y 30 % de niños que tienen un peso poco saludable.² Hay grandes desigualdades socioeconómicas en el sobrepeso y la obesidad, y esto se traduce en una prevalencia de diabetes 80 % más alta en el quinto de la población más desfavorecida que en el quinto más rica; más aún, esta brecha se está ampliando.²

Esta epidemia de diabetes está ejerciendo una carga enorme en términos de salud, calidad de vida y costo social. El costo anual estimado para los Servicios Nacionales de Salud (NHS, por sus siglas en inglés) de

Escocia está escalonando alrededor de £1000 millones por año de un total de gastos de £13 000 millones.³ Casi un quinto de pacientes hospitalizados en un momento dado tiene diabetes, y los medicamentos para la diabetes representan el 8 % de los costos de medicina en la atención primaria en Escocia. Dado que ciertos agonistas del receptor de GLP-1 y los inhibidores de la SGLT2 ahora están autorizados para la prevención de las enfermedades cardiovasculares y se aboga por la difusión de su uso en muchas directrices, habrá una mayor presión en el presupuesto nacional para fármacos. La atención sanitaria en Escocia se provee en 14 Consejos de NHS y la mayoría de los Consejos tienen una Red de Gestión Clínica que coordina la atención multidisciplinaria para la diabetes en su área. La mayoría de la diabetes de tipo 2 se trata únicamente en atención primaria, pero algunos consejos sanitarios reservan las visitas de atención secundaria para individuos más complicados, como los que están bajo tratamientos inyectables. La Red de Directrices Interuniversitarias de Escocia (SIGN, por sus siglas en inglés) es responsable de establecer las directrices para la atención sanitaria de la diabetes en Escocia.⁴ Además de establecer objetivos basados en evidencia como un objetivo de HbA1c de 7 % (53 mmol/mol), los aspectos clave incluyen el acceso obligatorio a programas educativos estructurados y un proceso de examen de retina y de pie unificados.

En Escocia, hay un registro electrónico unificado de salud, el SCI-Diabetes, para diabéticos, que incluye más del 99,5 % de personas con diabetes y se puede vincular a otras fuentes de datos de rutina. Esto ha permitido la documentación integral del impacto actual de diabetes.¹ Cuando se han

cumplido entre 40 y 44 años, la diabetes de tipo 2 actualmente está asociada con una reducción de 4 años en la expectativa de vida en Escocia,⁵ y la ratio de mortalidad estandarizada permanece elevada, en aproximadamente 1,5 veces en comparación con el resto de la población. A pesar de que los índices de cardiopatía coronaria y deficiencia cardíaca han caído en las personas con diabetes en la década pasada, esta disminución también se dio por igual en la población de fondo. El riesgo relativo permanece dos veces más alto en las personas con diabetes para el riesgo de enfermedades coronarias,⁶ y cuatro veces más alto para el riesgo de deficiencia cardíaca para la población de fondo. En el período de 2004 a 2008, los índices de amputación de extremidades inferiores cayeron un 30 %, pero no se sabe si esta disminución se ha sostenido más recientemente.⁷

Sigue habiendo un amplio margen para una mayor reducción de los factores de riesgo. A pesar de los índices altos de medición de los factores de riesgo y el uso de fármacos (por ej., la presión arterial se registró en 88,6 % y el colesterol en 84,2 % en 2018), al menos dos tercios de los individuos con diabetes de tipo 2 tienen dos o más factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares que no sea diabetes que exceden los objetivos de las directrices.⁸ El actual suministro de tableros digitales de diabetes en los registros electrónicos de atención sanitaria en Escocia apunta a mejorar más el aprovechamiento objetivo. Una buena noticia es que la incidencia de retinopatía es baja en los pacientes con diabetes de tipo 2, con apenas 0,6 % por año, y progresa a una gravedad adecuada de retinopatía para que se justifique la derivación a los servicios de un especialista de la vista por año en un

Para SCI-Diabetes ver <https://www.sci-diabetes.scot.nhs.uk/>

programa nacional de examen de la vista. Estos bajos índices han provocado el movimiento inminente a un examen semestral para muchos pacientes con diabetes de tipo 2. A pesar de que el riesgo de enfermedad renal terminal ahora es bajo en las personas con diabetes de tipo 2 (la prevalencia actual es de alrededor del 0,5 %), 25 % tienen enfermedad renal crónica en etapa 3 o peor (eGFR <60 ml/min por 1,73 kgm²).⁸ Los resultados siguen siendo escasos en embarazos complicados por diabetes de tipo 2, con índices generales de mortalidad que siguen siendo al menos cinco veces más altos que los de la población general en el período de 1998 a 2016, y con apenas una leve tendencia descendente en ese período.⁹ Por supuesto, la diabetes de tipo 2 no está asociada solamente con estas complicaciones bien reconocidas; también se agrupa con muchas comorbilidades, incluidas las enfermedades de salud mental. Esto lleva a la polifarmacia y a cargas excesivas impuestas por los modelos mismos del tratamiento. Un desafío clave para el futuro es cómo rediseñar el sistema de salud para lidiar con este escenario de salud de complejidad creciente. Desafortunadamente, los ensayos recientes de innovaciones en las prestaciones en Escocia no han proporcionado evidencia de mejores desenlaces clínicos hasta ahora.

La prevalencia alarmante de diabetes ha generado una respuesta del gobierno y el inicio de estrategias de prevención, examen y manejo de la diabetes en Escocia. El Plan de Mejoramiento de la Diabetes de 2014 estableció ocho áreas prioritarias en la atención del paciente, desenlace clínico mejorado y experiencia mejorada para el paciente. En 2017, el gobierno escocés anunció una inversión de £42 millones para mejorar la provisión de servicios de manejo del peso para los que tienen diabetes 2 o

están en riesgo de tener dicha enfermedad. Esto fue seguido, en 2018, con el lanzamiento de un marco de acción para la prevención, detección temprana e intervención temprana de la diabetes de tipo 2, plan de entregas de dietas y peso saludable y el capítulo 2 del plan de acción para la obesidad infantil. Algunas características clave de lo anteriormente mencionado incluirán una campaña de concientización de la diabetes a nivel nacional, y campañas dirigidas a grupos de alto riesgo. Se está promoviendo el uso del calculador de riesgos de diabetes de tipo 2 del Reino Unido por parte de los mismos individuos y por profesionales de la salud seguido por un análisis de sangre por parte del médico de cabecera más que un programa de cribado formal. Se está impulsando el uso de varios niveles de intervención temprana y programas de manejo de peso. Una característica particular es el despliegue financiado de *Counterweight-Plus* (*Contrapeso-Plus*), con un reemplazo de dieta total de 12 semanas basada en el ensayo DiRECT.¹⁰ Varias iniciativas de salud pública están apoyando estas acciones para la prevención primaria de la obesidad en el curso de la vida, incluidas medidas como un mejor etiquetado de los alimentos y restricciones obligatorias para la publicidad que están actualmente en consulta.

“La salud y la atención social óptimas para aquellos con diabetes es de una importancia fundamental, pero la prioridad estratégica que también debemos abordar en los próximos diez años es la prevención y reversión temprana de la diabetes de tipo 2”, dice el Dr. Brian Kennon, de Clínica Nacional Principal para la Diabetes. Está por verse si las iniciativas recientes serán eficaces para contener esta ola.

HMC declara subsidios de AstraZeneca LP, Eli Lilly y Compañía, Novo Nordisk, Pfizer, y Regeneron; ho-

norarios personales de Eli Lilly y Compañía, y Novo Nordisk; honorarios por participar en paneles asesores para Fármacos Novartis, Novo Nordisk, y Sanofi Aventis, y es accionista en Fármacos Roche. JM declara honorarios personales de fármacos NAPP; participación en estudios de riesgo cardiovascular financiados por Novo Nordisk, Eli Lilly, Boehringer, y GlaxoSmithKline; y participación en un estudio de seguridad financiado por Medimmune Ltd

**Helen M Colhoun, John McKnight*
helen.colhoun@igmm.ed.ac.uk

MRC Instituto de Genética y Medicina Molecular, Universidad de Edimburgo, Western General Hospital, Crewe Road South, Edinburgh EH4 2XU, UK (HMC); Salud Pública, NHS Fife, Kirkcaldy, Reino Unido (HMC); y la Unidad de Metabolismo, Western General Hospital, Edimburgo, Reino Unido (JM)

- 1 Scottish Diabetes Data Group. Scottish Diabetes Survey 2018. <https://www.diabetesinscotland.org.uk/wp-content/uploads/2019/12/Scottish-Diabetes-Survey-2018.pdf> (accessed March 9, 2020).
- 2 Cheong CK, Dean L, Dougall I, et al. The Scottish Health Survey 2018: edition; main report - revised 2020. <https://www.gov.scot/publications/scottish-health-survey-2018-volume-1-main-report/> (accessed March 9, 2020).
- 3 Diabetes Scotland. Technology and Innovation in the NHS Diabetes Scotland. http://www.parliament.scot/S5_HealthandSport-Committee/Inquiries/TINN050_Diabetes_Scotland.pdf (accessed March 9, 2020).
- 4 Healthcare Improvement Scotland. SIGN 154 Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes – a national guideline. 2017. <https://www.sign.ac.uk/assets/sign154.pdf> (accessed March 9, 2020).
- 5 Walker J, Colhoun H, Livingstone S, et al. Type 2 diabetes, socioeconomic status and life expectancy in Scotland (2012–2014): a population-based observational study. *Diabetologia* 2018; 61: 108–16.
- 6 Read SH, Fischbacher CM, Colhoun HM, et al. Trends in incidence and case fatality of acute myocardial infarction, angina and coronary revascularisation in people with and without type 2 diabetes in Scotland between 2006 and 2015. *Diabetologia* 2019; 62: 418–25.
- 7 Kennon B, Leese GP, Cochrane L, et al. Reduced incidence of lower-extremity amputations in people with diabetes in Scotland: a nationwide study. *Diabetes Care* 2012; 35: 2588–90.
- 8 McGurnaghan S, Blackburn LAK, Mosevic E, et al. Cardiovascular disease prevalence and risk factor prevalence in type 2 diabetes: a contemporary analysis. *Diabetic Medicine* 2019; 36: 718–25.
- 9 Mackin ST, Nelson SM, Wild SH, et al. Factors associated with stillbirth in women with diabetes. *Diabetologia*. 2019; 62: 1938–1947.
- 10 Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018; 391: 541–51.

Para **Counterweight-Plus** ver <https://www.directclinicaltrial.org.uk/Documents/Counterweight-Plus%20Screening%20Dec%202017.pdf>

Para el **Plan de Mejoramiento para la Diabetes** ver <https://www.gov.scot/publications/diabetesimprovement-plan/>

Para el **Marco de acción de 2018** ver <https://www.gov.scot/publications/healthier-future-framework-prevention-early-detection-early-intervention-type-2/>

Para el **plan de suministro de dieta y peso saludable de Escocia** ver <https://www.gov.scot/publications/healthier-future-scotlands-diet-healthy-weight-delivery-plan/>

Para el **plan de obesidad infantil** ver <https://www.gov.uk/government/publications/childhood-obesity-a-plan-for-action-chapter-2>

Para el **cálculo de riesgos de diabetes de tipo 2** ver <https://riskscore.diabetes.org.uk/start>



Medicamentos y estrategias hipoglucemiantes, eventos cardiovasculares ateroscleróticos e insuficiencia cardíaca en personas con diabetes tipo 2 o con riesgo de padecerla: una revisión sistemática actualizada y un metaanálisis de ensayos aleatorizados de resultados cardiovasculares

Olivia R Ghosh-Swaby, Shaun G Goodman, Lawrence A Leiter, Alice Cheng, Kim A Connolly, David Fitchett, Peter Jüni, Michael E Farkouh, Jacob A Udell

Resumen

Antecedentes En nuestra revisión sistemática y nuestro metaanálisis del 2015 de los ensayos de resultados cardiovasculares para los medicamentos y las estrategias hipoglucemiantes en personas con diabetes tipo 2 o con riesgo de padecerla, informamos una leve reducción de los eventos cardiovasculares ateroscleróticos y un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, con efectos heterogéneos según el medicamento o el tipo de intervención. Teniendo en cuenta la finalización de muchos ensayos grandes de resultados cardiovasculares desde nuestro análisis previo, incluidos los ensayos de medicamentos nuevos que han mostrado efectos beneficiosos en los resultados cardiovasculares, nos propusimos actualizar nuestro análisis para incorporar estos hallazgos.

Métodos. Realizamos una revisión sistemática actualizada y un metaanálisis de un gran número de ensayos de resultados cardiovasculares de medicamentos o estrategias hipoglucemiantes en personas con diabetes tipo 2 o riesgo de padecerla. Buscamos informes de ensayos publicados, desde el 15 de noviembre de 2013 al 20 de noviembre de 2019, en las bases de datos de Ovid MEDLINE, PubMed y el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados. Incluimos ensayos aleatorizados controlados con un mínimo de 1000 adultos (edad ≥ 19 años) con diabetes tipo 2 o riesgo de padecerla, con Eventos Adversos Cardiovasculares Mayores (MACE, en inglés) como un resultado y con un seguimiento de, al menos, 12 meses. Excluimos a los ensayos con pacientes inscriptos con un evento cardiovascular agudo. Los principales resultados de interés fueron los MACE (generalmente definidos como una combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) e insuficiencia cardíaca. Calculamos cocientes de riesgos combinados (CR) e IC del 95% con modelos de efectos aleatorios de varianza inversa, realizamos una metarregresión para analizar los efectos del tratamiento por la diferencia lograda en el peso corporal y exploramos los resultados estratificados por los subgrupos iniciales.

Hallazgos. Nuestra búsqueda actualizada encontró 30 ensayos elegibles ($n=225\ 305$). La edad media de los participantes fue 63,0 años (DE 8,4) y la duración media de la diabetes fue 9,4 años (6,6). Luego de un seguimiento medio de 3,8 años (1,8), 23 016 (10,2 %) participantes tuvieron eventos MACE y 8169 (3,6 %) tuvieron un episodio de insuficiencia cardíaca. Los medicamentos o las estrategias hipoglucemiantes bajaron el riesgo de eventos MACE en comparación con el cuidado estándar o el placebo (CR 0,92, IC 95 % 0,89–0,95, $p<0,0001$), sin efectos generales sobre el riesgo de insuficiencia cardíaca (0,98, 0,90–1,08, $p=0,71$). Sin embargo, la magnitud y la direccionalidad del CR para la insuficiencia cardíaca varió a través de las clases de medicamentos y estrategias ($p_{\text{interacción}}<0,0001$), con una metarregresión que mostró que un decrecimiento en el peso corporal de 1 kg se relacionó con un 5,9 % (3,9–8,0) de disminución relativa en el riesgo de insuficiencia cardíaca ($p<0,0001$). Entre los ensayos que evaluaron las clases y las estrategias de los medicamentos asociadas con la pérdida de peso (cambios intensivos en el estilo de vida, agonistas del receptor GLP-1 o inhibidores del SGLT2), la reducción del riesgo de los MACE fue consistente entre los participantes con (0,87, 0,83–0,92) y sin (0,92, 0,83–1,02) enfermedad cardiovascular establecida al inicio ($p_{\text{interacción}}=0,33$). Para la insuficiencia cardíaca, el CR de las clases de medicamentos y las estrategias asociadas a la pérdida de peso fue consistente entre los participantes con (0,80, 0,73–0,89) y sin (0,84, 0,74–0,95) enfermedad cardiovascular al inicio ($p_{\text{interacción}}=0,63$).

Interpretación. Los medicamentos y las estrategias hipoglucemiantes redujeron, en general, el riesgo de eventos ateroscleróticos mortales y no mortales. El efecto general en la insuficiencia cardíaca fue neutro, pero varió sustancialmente por tipo de intervención, con las intervenciones asociadas con la pérdida de peso mostrando un efecto beneficioso. Los beneficios cardiovasculares y en la insuficiencia cardíaca asociados con la pérdida de peso podrían extenderse a los pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida.

Financiación. Ninguna.

Copyright © 2019 Elsevier Ltd. Todos los derechos reservados.

Lancet Diabetes Endocrinol.

2020; 8: 418–35

Ver Comentarios en pág. 4

Escuela de Medicina y Odontología Schulich, Universidad del Oeste, London, ON, Canadá (O R Ghosh-Swaby BMSc); Instituto de Investigación Universitaria de la Mujer y División Cardiovascular, Hospital Universitario de la Mujer, Toronto, ON, Canadá (O R Ghosh-Swaby, J A Udell MD); Departamento de Medicina, Hospital St Michael, Toronto, ON, Canadá (Prof. S G Goodman MD, Prof. L A Leiter MD, A Cheng MD, K A Connolly MD, D Fitchett MD, J A Udell); Departamento de Medicina, Universidad de Toronto, Toronto, ON, Canadá (Prof. S G Goodman, Prof. L A Leiter, A Cheng, K A Connolly, D Fitchett, Prof. P Jüni MD, Prof. M E Farkouh MD, J A Udell); Centro Canadiense VIGOUR, Universidad de Alberta, Edmonton, AB, Canadá (Prof. S G Goodman); Hospital Credit Valley, Mississauga, ON, Canadá (A Cheng); Centro de Investigación Keenan (K A Connolly) y Centro de Investigación Aplicada a la Salud (Prof. P Jüni), Instituto del Conocimiento Li Ka Shing, Hospital St Michael, Toronto, ON, Canadá; y Centro Cardíaco Peter Munk, Red de Salud Universitaria, Toronto, ON, Canadá (Prof. M E Farkouh, J A Udell)

Correspondencia a: Dr Jacob A Udell, Women's College Hospital, Toronto, ON M5S 1B1, Canadá
jay.udell@utoronto.ca

Investigación en contexto

Evidencia antes de este estudio

En el 2015, realizamos una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos grandes de resultados cardiovasculares con medicamentos o estrategias hipoglucemiantes entre personas con diabetes tipo 2 o con riesgo de padecerla. El efecto neto de cualquier terapia novedosa, en comparación al cuidado estándar, fue una pequeña reducción del 5 % del riesgo relativo de eventos cardiovasculares, sustentado por una reducción del 8 % en el infarto de miocardio no mortal, a expensas de un aumento general en el riesgo relativo de insuficiencia cardíaca. Hubo una heterogeneidad considerable en el riesgo de insuficiencia cardíaca entre varias de las terapias, con un aumento del riesgo debido a los agonistas del receptor activado por el proliferador de peroxisomas y sin un método que disminuyera el riesgo de manera concluyente. Varios ensayos de resultados cardiovasculares han mostrado, posteriormente, efectos beneficiosos de algunas de las terapias innovadoras para la diabetes (agonistas del receptor de GLP-1 e inhibidores de SGLT2) en los resultados cardiovasculares. Para nuestra revisión sistemática actualizada y nuestro metaanálisis, realizamos una búsqueda de informes de ensayos controlados aleatorizados en Ovid MEDLINE, PubMed y el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados, publicados desde el 15 de noviembre de 2013 hasta el 20 de noviembre de 2019, mediante las palabras de búsqueda clave «agentes hiperglucémicos», «control de glucosa», «diabetes tipo 2», «enfermedad cardiovascular» e «insuficiencia cardíaca», sin restricciones idiomáticas. Incluimos ensayos grandes de resultados cardiovasculares (≥ 1000 participantes) que investigaron las terapias hipoglucemiantes durante, al menos, 12 meses en personas con diabetes tipo 2 o con riesgo de padecerla. Se consideraron los ensayos en los que la terapia de intervención se comparó con el cuidado estándar o el placebo, y resultó en un mejor control glucémico.

Valor agregado de este estudio

En comparación con nuestro metaanálisis previo, se incorporaron 16 ensayos adicionales a este análisis actualizado que dio un

total de 30 ensayos y 225 305 participantes. En general, los medicamentos y las estrategias hipoglucemiantes disminuyeron el riesgo de un resultado combinado de los eventos adversos cardiovasculares mayores (generalmente compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular), cada uno de los componentes de este resultado combinado y la mortalidad por todas las causas, sin efecto general sobre la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, el riesgo de insuficiencia cardíaca varió sustancialmente por tipo de medicamento o estrategia, con una metarregresión que muestra una potencial asociación entre el riesgo de insuficiencia cardíaca y la diferencia en el peso corporal logrado entre los tratamientos. Los medicamentos o estrategias hipoglucemiantes innovadoras que disminuyen el peso corporal (ej.: agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores de SGLT2 o cambios intensivos en el estilo de vida) resultaron en reducciones significativas del riesgo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos y eventos de insuficiencia cardíaca entre las personas con, o sin, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica establecidas.

Implicaciones de toda la evidencia disponible

En general, los medicamentos o estrategias hipoglucemiantes redujeron el riesgo de evento cardiovascular aterosclerótico mortal o no mortal y la mortalidad por todas las causas. A pesar de que no hubo un efecto general sobre la insuficiencia cardíaca, el riesgo varió según la clase de medicamento o estrategia con un efecto beneficioso potencial relacionado con el alcance de la pérdida de peso lograda. Entre las personas con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida, los médicos pueden elegir una de las terapias más nuevas para la diabetes que reducen el peso (agonistas de receptores de GLP-1 e inhibidores SGLT2) para disminuir los eventos ateroscleróticos y de insuficiencia cardíaca. Los beneficios cardiovasculares de estas terapias podrían extenderse a personas con, o sin, enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica.

Introducción

Dos clases de medicamentos para la diabetes, los agonistas del receptor de GLP-1 y los inhibidores de SGLT2, se han mostrado eficaces para reducir el riesgo cardiovascular entre los pacientes con diabetes tipo 2. Considerados, en términos generales, de tener efectos variables, los agonistas del receptor de GLP-1 han mostrado reducir principalmente los eventos cardiovasculares ateroscleróticos, mientras que los inhibidores de SGLT2 parecen afectar el eje cardiorrenal, reduciendo la hospitalización por insuficiencia cardíaca y mostrando protección renal, con efectos variados de ambos tipos de medicamentos respecto a la muerte cardiovascular.^{1,2} Los mecanismos que conducen a la reducción del riesgo cardiovascular para cualquier clase de medicamento siguen siendo imprecisos, sin un entendimiento claro de si la heterogeneidad en los efectos observados se debe a las diferencias entre los medicamen-

tos específicos, la duración del seguimiento del estudio, el alcance de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica entre las poblaciones estudiadas, o los efectos variables sobre los factores cardiometabólicos (ej.: presión arterial, frecuencia cardíaca, volumen de plasma circulante). La aclaración de esta heterogeneidad podría mejorar nuestro entendimiento acerca de cuáles factores afectan más al riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2, dirigir la investigación hacia otras poblaciones de estudio y guiar el desarrollo de medicamentos.

En 2015, antes de los informes iniciales de los ensayos de resultados cardiovasculares de los agonistas del receptor de GLP-1 y de los inhibidores de SGLT2, realizamos una revisión sistemática y un metaanálisis de todos los ensayos de resultados cardiovasculares grandes que estudiaron una variedad de medicamentos o estrategias

hipoglucemiantes entre las personas con diabetes tipo 2 o con riesgo de padecerla.³ En ese momento, el efecto neto de cualquier terapia novedosa comparada con el cuidado estándar fue una pequeña reducción del 5 % del riesgo relativo de eventos cardiovasculares, sustentado en una reducción del 8% en el infarto de miocardio no mortal, a expensas de un aumento general en el riesgo relativo de insuficiencia cardíaca.³ Hubo una heterogeneidad considerable del riesgo de insuficiencia cardíaca en varias terapias, con un incremento del riesgo debido a los agonistas del receptor activado por proliferador de peroxisomas (PPAR), y ningún método que disminuyera el riesgo de manera concluyente.³ Nuestra hipótesis fue que el riesgo relativo de insuficiencia cardíaca podría asociarse parcialmente con un efecto del tratamiento sobre el peso corporal total. En vista al importante número de ensayos grandes de resultados cardiovasculares que se han informado posteriormente, en los que se evaluaron varios medicamentos o estrategias hipoglucemiantes, nos propusimos actualizar nuestra revisión sistemática y nuestro metaanálisis para incluir estos nuevos hallazgos. Además, nos propusimos analizar qué factores podrían afectar a los efectos cardiovasculares de las terapias más nuevas para la diabetes, mediante metarregresión y análisis de subgrupos.

Para consultar el apéndice, solicitar a info@consultpharma.com.ar

Métodos

Estrategia de búsqueda y criterio de selección

En esta revisión sistemática actualizada y este metaanálisis a nivel estudio, incluimos ensayos de resultados cardiovasculares grandes, aleatorizados y controlados, que investigaron un tratamiento o estrategia hipoglucemiante enfocada en un único factor de riesgo (ej.: glucosa en sangre o peso corporal) con un mínimo de 1000 adultos participantes inscriptos (edad \geq 19 años) que padecían o tenían riesgo de padecer diabetes tipo 2. Se consideraron los ensayos controlados aleatorizados en los que el medicamento o la estrategia hipoglucemiante se comparó con el cuidado estándar o el placebo y resultó en un mejoramiento del control glucémico entre los grupos de tratamiento. Los ensayos debían considerar a los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) como un resultado de interés y un seguimiento de 12 meses, por lo menos. Excluimos ensayos con menos de 1000 participantes y aquellos que incluyeron pacientes con un evento cardiovascular agudo. Además, se excluyeron ensayos en los que se evaluaron una intervención de factor de riesgo multifactorial o un medicamento no glucémico, o si la intervención resultó en una diferencia media de 0,01 %, o menos, en la HbA_{1c} entre los grupos de tratamiento. Los ensayos con menos de 20 eventos cardiovasculares fueron excluidos.

Realizamos una búsqueda de bibliografía actualizada en las bases de datos de Ovid MEDLINE, PubMed, y el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados para ensayos publicados desde el 15 de noviembre de 2013 hasta el 20 de noviembre de 2019, sin restricciones idiomáticas. Los términos clave de búsqueda fueron «agentes hiperglucémicos», «control de glucosa», «diabetes tipo 2», «adultos», «enfermedad cardiovascular», «insuficiencia cardíaca» y «riesgo» (anexo p. 2). Para garantizar una identificación precisa de los estudios relevantes publicados y no publicados, revisamos listas de referencias, anexos y material suplementario de las publicaciones elegibles y los abstractos de conferencias, entre el 15 de noviembre de 2013 y el 20 de noviembre de 2019, y buscamos datos actualizados o los informes primarios y secundarios en ClinicalTrials.gov para el mismo período de tiempo. Si los datos de los estudios no estaban disponibles, contactamos al investigador principal del estudio para que nos ayude con la armonización de los resultados. De manera independiente, dos revisores (ORG-S y JAU) recolectaron y analizaron información sobre resultados y características iniciales. Se compararon los resultados y las discrepancias se resolvieron por consenso. Este estudio se realizó de acuerdo con las recomendaciones de las directrices de Colaboración Cochrane y PRISMA.

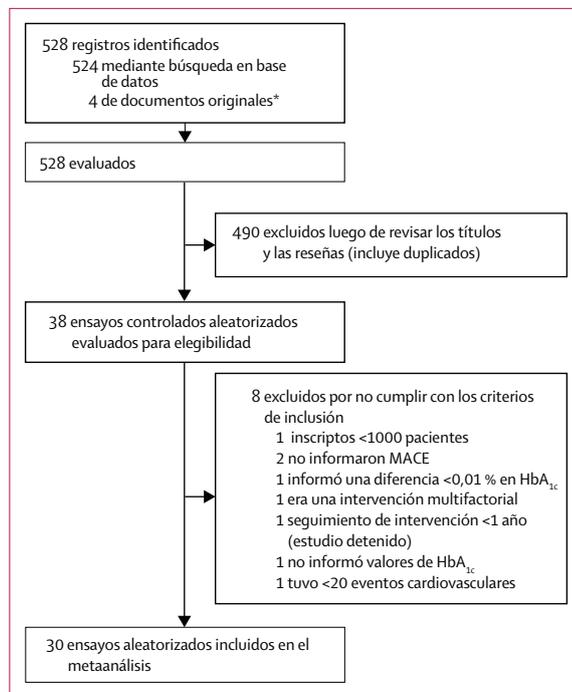


Figura 1: Selección de estudios

MACE=eventos cardiovasculares adversos mayores. *Estos estudios (UKPDS, DREAM, ADOPT y RECORD) no aparecieron en nuestra búsqueda porque fueron publicados antes del 15 de noviembre de 2013.

Población	n	Intervención	Control	Edad, años	Mujeres, n (%)	IMC, kg/m ²	Seguimiento, años, mediana (rango)	ECV ateroesclerótica al inicio, n (%)	HF al inicio, n (%)	TFGe al inicio ≤60 ml/min, n (%)	Peso al inicio, kg	Duración de la diabetes, años	Cambio en HbA _{1c} , %; mmol/mol*	Cambio en peso, kg*
UKPDS 33 (1998) ³⁵	3867	Tratamiento intensivo con sulfonilurea o insulina (objetivo de glucosa sanguínea en ayunas <6 mmol/l)	Cuidado estándar (dieta; objetivo de glucosa sanguínea en ayunas <15 mmol/l)	53.3 (8.6)	920 (23.8%)	31.4 (4.6)	10.0 (7.7-12.4)	NI	NI	0	86.0 (15.0)	0 (NI)	-0.90% (NI); -9.84 (NI)	3.10 (2.02)
PROactive (2005) ⁴	5238	Priglitazona	Placebo	61.7 (7.7)	1775 (33.9%)	30.8 (0.5)	2.9 (NI)	5238 (100.0%)	NI	597/5154 (11.6%)	NI	8.0 (4.0-13.0) [†]	-0.50% (NI); -5.46 (NI)	4.00 (NI)
ADOPT (2006) ⁷	4351	Rosiglitazona (grupo 1)	Metformina (grupo 2); gliburida (grupo 3)	56.9 (10.1)	1840 (42.3%)	32.2 (6.4)	4.0 (NI)	NI	0	110 (2.5%)	92.0 (20.0)	1.5 (NI)	-0.13% (0.04) vs. metformina; -1.42 (0.44); -0.42% (0.04) vs. gliburida -4.59 (0.44)	6.90 (0.28) vs. metformina; 2.50 (0.28) vs. gliburida
DREAM (2006) ¹¹	5269	Rosiglitazona	Placebo	54.7 (10.9)	3120 (59.2%)	30.9 (5.6)	3.0 (2.5-4.7)	0	0	0	NI	0 (0)	-0.50 (NI) [‡]	2.20 (NI)
ACCORD (2008) ³⁶	10 251	Tratamiento intensivo (objetivo de HbA _{1c} <6.0%)	Cuidado estándar (objetivo de HbA _{1c} 7.0-7.9%)	62.2 (6.8)	3952 (38.6%)	32.2 (5.5)	3.4 (NI)	3608 (35.2%)	497 (4.8%)	0	93.6 (NI)	10 (NI)	-1.10% (NI); -12.02 (NI)	3.10 (NI)
ADVANCE (2008) ³⁷	11 140	Tratamiento intensivo con gliclazida y otros medicamentos según sea necesario (objetivo de HbA _{1c} <6.0%)	Cuidado estándar (objetivo de HbA _{1c} 7.0-7.9%)	66.0 (6.0)	4735 (42.5%)	28.0 (5.0)	5.0 (NI)	3590 (32.2%)	NI	2148 (19.3%)	NI	7.9 (6.4)	-0.67% (0.15); -7.32 (1.64)	0.70 (NI)

(La Tabla continúa en la siguiente página)

Población	n	Intervención	Control	Edad, años	Mujeres, n (%)	IMC, kg/m ²	Seguimiento, años, mediana (rango)	ECV ateroesclerótica al inicio, n (%)	HF al inicio, n (%)	TFG al inicio ≤ 60 ml/min, n (%)	Peso al inicio, kg	Duración de la diabetes, años	Cambio en HbA _{1c} , %; mmol/mol*	Cambio en peso, kg*	
(Continúa de la página anterior)															
BARI 2D (2009) ⁹	2368	Sensibilización a la insulina con tratamiento oral	Insulina	62,4 (8,9)	701 (29,6%)	31,7 (5,4)	5,3 (NI)	2368 (100,0%)	156 (6,6%)	443/2146 (20,6%)	NI	10,4 (8,7)	-0,50% (NI); -5,46 (NI)	-1,80 (8,6)	
Pacientes ambulatorios con diabetes tipo 2 y enfermedad cardíaca coronaria identificados como candidatos para revascularización (angina o isquemia); excluyó pacientes con HF sintomática (clase III-IV de la NYHA) o revascularización coronaria reciente (<12 meses)															
RECORD (2009) ¹⁰	4447	Rosiglitazona	Metformina y sulfonilurea	58,4 (8,3)	2154 (48,4%)	31,5 (4,8)	5,5 (NI)	772 (17,4%)	21 (0,5%)	NI	89 (15,4)	7,1 (4,9)	-0,27% (0,05); -3,01 (0,55)	4,70 (0,45)	
Pacientes ambulatorios con diabetes tipo 2 que reciben metformina o sulfonilurea, excluyó pacientes con hospitalización reciente por un evento cardiovascular (<3 meses) o HF conocida															
VADT (2009) ³⁸	1791	Tratamiento intensivo (diferencia absoluta de HbA _{1c} $\leq 1,5$ %)	Cuidado estándar	60,4 (9,0)	52 (2,9%)	31,2 (3,5)	5,6 (NI)	723 (40,4%)	NI	NI	973 (16,4)	11,5 (7,5)	-1,50% (NI); -16,39 (NI)	4,05 (NI)	
Pacientes ambulatorios con diabetes tipo 2, excluyó a los pacientes con un evento cardiovascular reciente (<6 meses), angina severa o HF avanzada															
ORIGIN (2012) ³⁷	12 537	Insulina glargina	Cuidado estándar	63,5 (7,9)	4386 (35,0%)	29,9 (5,3)	6,2 (5,8-6,7)	7378 (58,8%)	0	1680/12174 (13,8%)	NI	5,4 (6,0)	-0,30% (NI); -3,28 (NI)	2,10 (NI)	
Pacientes ambulatorios con diabetes tipo 2 o prediabetes y ECV ateroesclerótica; excluyó pacientes con HF															
EXAMINE (2013) ²¹	5380	Alogliptina	Placebo	61,0 (10)	1729 (32,1%)	28,3 (NI)§	1,5 (0,77-2,06)	5380 (100,0%)	1501 (27,9%)	1565 (29,1%)	NI	7,2 (NI)	-0,36% (0,04); -3,93 (0,44)	0,06 (0,16)	
Pacientes ambulatorios con diabetes tipo 2 y establistados dentro de los 15-90 días de un SCA; excluyó pacientes con trastornos cardíacos inestables, incluida la clase IV de HF de la NYHA															

(La Tabla continúa en la siguiente página)

Población	n	Intervención	Control	Edad, años	Mujeres, n (%)	IMC, kg/m ²	Seguimiento, años, mediana (rango)	ECV ateroesclerótica al inicio, n (%)	HF al inicio, n (%)	TFGe al inicio \geq 60 ml/min, n (%)	Peso al inicio, kg	Duración de la diabetes, años	Cambio en HbA1c, %; mmol/mol*	Cambio en peso, kg*	
(Continúa de la página anterior)															
Look AHEAD (2013) ³⁸	5145	Intervención intensiva del estilo de vida para la pérdida de peso (restricción calórica y ejercicio)	Cuidado estándar	58.8 (6.9)	3063 (59.5%)	35.9 (5.9)	9.6 (8.6-10.3)	714 (13.9%)	NI	238/4857 (4.9%)	101 (20.5)	5 (2-10) [†]	-0.22% (0.03); -2.40 (0.33)	-4.0 (1.0)	
SAVOR-TIMI 53 (2013) ²²	16 492	Saxagliptina	Placebo	65.1 (8.5)	5452 (33.1%)	31.2 (5.6)	2.1 (1.8-2.3)	12 959 (78.6%)	2105 (12.8%)	2576 (15.6%)	87.9 (19.1)	10.3 (5.3-16.7) ^{††}	-0.20% (0.01); -2.19 (0.11)	-0.10 (0.15)	
Allegitazar Cardio (2014) ⁵	7226	Allegitazar	Placebo	61.0 (10.0)	1966 (27.2%)	28.7 (NI) [§]	2.0 (1.6-2.2)	7226 (100.0%)	759 (10.5%)	1379 (19.1%)	83.1 (19.0)	8.6 (NI)	-0.60 (0.03); -6.56 (0.33)	3.50 (NI)	
ELIXA (2015) ¹²	6068	Lixisenatida	Placebo	60.2 (9.7)	1861 (30.7%)	30.2 (5.7)	2.1 (NI)	6068 (100.0%)	1358 (22.4%)	1407 (23.2%)	85.2 (19.4)	9.3 (8.3)	-0.27% (0.85); -2.95 (9.73)	-0.70 (3.97)	

(La Tabla continúa en la siguiente página)

Población	n	Intervención	Control	Edad, años	Mujeres, n (%)	IMC, kg/m ²	Seguimiento, años, mediana (rango)	ECV ateroesclerótica al inicio, n (%)	HF al inicio, n (%)	TFG al inicio ≤60 ml/min, n (%)	Peso al inicio, kg	Duración de la diabetes, años	Cambio en HbA _{1c} , %; mmol/mol*	Cambio en peso, kg	
(Continúa de la página anterior)															
EMPA-REG OUTCOME (2015) ^{29,30}	7020	Empagliflozina 25 mg o 10 mg	Placebo	63.1 (8.7)	2004 (28.5%)	30.6 (5.3)	3 (2.2-3.6)	7020 (100.0%)	706 (10.1%)	1819 (25.9%)	86.3 (19.0)	10 (NI)	-0.57% (NI); -6.23 (NI)	-2.00 (NI)	
Pacientes con diabetes tipo 2 y ECV ateroesclerótica establecida; excluyeron pacientes con un SCA, accidente cerebrovascular o AIT reciente (<2 meses)															
TECOS (2015) ³³	14-671	Sitagliptina	Placebo	65.5 (8.0)	4297 (29.3%)	30.2 (5.6)	3.0 (2.3-3.8)	10 863 (74.0%)	2643 (18.0%)	3324 (22.7%)	85.1 (19.0)	11.6 (8.1)	-0.29% (0.77); -3.17 (8.42)	-0.05 (NI)	
Pacientes ambulatorios con diabetes tipo 2 y ECV ateroesclerótica; excluyó pacientes con una revascularización planificada															
IRIS (2016) ⁶	3876	Pioglitazona	Placebo	63.5 (10.6)	1338 (34.5%)	29.9 (5.5)	4.8 (NI)	3876 (100.0%)	0	NI	NI	0 (NI)	-0.24% (NI); -2.62 (NI)	3.10 (NI)	
Pacientes ambulatorios con resistencia a la insulina pero sin diabetes establecida y con un accidente cerebrovascular isquémico calificador o AIT durante los 6 meses previos a la aleatorización; excluyó pacientes con HF (clase III-IV de la NYHA o II con fracción de eyección ventricular izquierda reducida)															
LEADER (2016) ^{13,14}	9340	Liraglutida	Placebo	64.3 (7.2)	3337 (35.7%)	32.5 (6.3)	3.8 (NI)	7598 (81.3%)	1305 (14.0%)	2158 (23.1%)	91.8 (21.0)	12.8 (8.1)	-0.40% (1.36); -4.37 (14.86)	-2.30 (6.16)	
Pacientes ambulatorios con diabetes tipo 2 y ECV, ERC o HF (clase II-III de la NYHA) o factores de riesgo cardiovascular múltiples; excluyó pacientes con un evento coronario agudo o cardiovascular reciente (dentro de los 14 días)															

(La Tabla continúa en la siguiente página)

Población	n	Intervención	Control	Edad, años	Mujeres, n (%)	IMC, kg/m ²	Seguimiento, años, mediana (rango)	ECV ateroesclerótica al inicio, n (%)	HF al inicio, n (%)	TFGe al inicio ≤ 60 ml/min, n (%)	Peso al inicio, kg	Duración de la diabetes, años	Cambio en HbA1c, %; mmol/mol*	Cambio en peso, kg*	
(Continúa de la página anterior)															
SUSTAIN-6 (2016) ¹⁵	3297	Semaglutida 0,5 mg o 1,0 mg	Placebo	64,6 (7,4)	1295 (39,3%)	32,8 (6,2)	2,1 (NI)	2735 (83,0%)	777 (23,6%)	939 (28,5%)	92,1 (20,6)	13,9 (8,1)	-0,85% (1,46); -9,29 (15,96)	-3,61 (6,21)	
Pacientes ambulatorios con diabetes tipo 2 y ECV ateroesclerótica. ERC o HF (clase II-III de la NYHA), o factores de riesgo cardiovascular múltiples; excluyó pacientes con un evento coronario agudo o cerebrovascular reciente (dentro de los 90 días) o revascularización arterial periférica, carotídea o coronaria planificada.															
CANVAS (2017) ^{13,33}	10-142	Canagliflozina	Placebo	63,3 (8,3)	3633 (35,8%)	32,0 (5,9)	3,6 (2,0-4,4)	6656 (65,6%)	1461 (14,4%)	2039 (20,1%)	90,2 (NI)	13,5 (7,8)	-0,58% (0,64); -6,34 (6,99)	-1,60 (2,42)	
Pacientes ambulatorios con diabetes tipo 2 y ECV ateroesclerótica sintomática o factores de riesgo cardiovascular múltiples; excluyó pacientes con un SCA reciente, revascularización, accidente cerebrovascular o AIT (<3 meses), revascularización planificada o HF clase IV de la NYHA															
EXSCEL (2017) ^{16,30}	14-752	Exenatida	Placebo	62,0 (NI)	5603 (38,0%)	31,8 (28,2-36,2)	3,2 (2,2-4,4)	10 782 (73,1%)	2389 (16,2%)	3191 (21,6%)	93 (NI)	12,0 (NI)	-0,53% (1,08); -5,79 (11,80)	-1,27 (4,18)	
Pacientes ambulatorios con diabetes tipo 2 con, o sin, un evento de ECV ateroesclerótica previo															
ACE (2017) ³⁹	6522	Acarbosa	Placebo	64,3 (8,1)	1762 (27,0%)	25,4 (3,1)	5,0 (3,4-6,0)	6522 (100,0%)	69 (1,1%)	438 (6,7%)	70,2 (10,8)	0 (0)	-0,07% (0,62); -0,77 (6,78)	-0,64 (2,26)	
Pacientes ambulatorios con disminución de la tolerancia a la glucosa y enfermedad cardíaca coronaria establecida															
TOSCA.IT (2017) ⁸	3028	Proglitazona	Sulfonilurea	62,3 (6,5)	1254 (41,4%)	30,3 (4,5)	4,8 (3,5-5,0)	335 (11,1%)	0	107 (3,5%)	82,5 (NI)	8,5 (5,7)	-0,06% (0,20); -0,66 (2,19)	0,0 (9,8)	
Pacientes ambulatorios con diabetes tipo 2 tratados con metformina; excluyó pacientes con eventos cardiovasculares agudos (≤ 6 meses) o HF (I-IV de la NYHA)															

(La Tabla continúa en la siguiente página)

Población	n	Intervención	Control	Edad, años	Mujeres, n (%)	IMC, kg/m ²	Seguimiento, años, mediana (rango)	ECV ateroesclerótica al inicio, n (%)	HF al inicio, n (%)	TFGe al inicio \leq 60 ml/min, n (%)	Peso al inicio, kg	Duración de la diabetes, años	Cambio en HBA1c, %; mmol/mol*	Cambio en peso, kg*	
(Continúa de la página anterior)															
DECLARE-TIMI 58 (2018) ³⁴	17-160	Dapagliflozina	Placebo	64,0 (6,8)	6422 (37,4%)	32,1 (6,0)	4,2 (3,9-4,4)	6974 (40,6%)	1724 (10,0%)	1265 (7,4%)	91,0 (NI)	10,5 (6,0-1,6)†	-0,42% (0,84); -4,59 (9,18)	-1,8 (5,0)	
Harmony Outcomes (2018) ³⁵	9463	Albiglutida	Placebo	64,2 (8,7)	2894 (30,6%)	32,3 (5,9)	1,6 (1,3-2,0)	9463 (100,0%)	1922 (20,3%)	2222 (23,5%)	92,5 (NI)	14,1 (8,8)	-0,52% (1,61); -5,68 (17,60)	-0,83 (5,71)	
CARMELINA (2018) ³⁴	6979	Linagliptina	Placebo	65,9 (9,1)	2589 (37,1%)	31,4 (5,4)	2,2 (NI)	4081 (58,5%)	1873 (26,8%)	4348 (62,3%)	86 (NI)	14,7 (9,5)	-0,36% (1,39); -3,93 (15,19)	-0,15 (5,86)	
CREDENCE (2019) ^{35,36}	4401	Canagliflozina	Placebo	63,0 (9,2)	1494 (33,9%)	31,3 (6,2)	2,6 (0,02-4,53)	2220 (50,4%)	652 (14,8%)	2631 (59,8%)	87,1 (NI)	15,8 (8,6)	-0,25% (0,93); -2,73 (10,16)	-0,80 (1,95)	

(La Tabla continúa en la siguiente página)

Población	n	Intervención	Control	Edad, años	Mujeres, n (%)	IMC, kg/m ²	Seguimiento, años, mediana (rango)	ECV aterosclerótica al inicio, n (%)	HF al inicio, n (%)	TFGe al inicio ≤ 60 ml/min, n (%)	Peso al inicio, kg	Duración de la diabetes, años	Cambio en HbA1c, %; mmol/mol*	Cambio en peso, kg*	
(Continúa de la página anterior)															
REWIND (2019) ¹⁷	9901	Dulaglutida	Placebo	66,2 (6,5)	4589 (46,3%)	32,3 (5,8)	5,4 (5,1-5,9)	3114 (31,5%)	853 (8,6%)	2199 (22,2%)	NI	9,5 (NI)	-0,61% (0,89); -6,67 (9,73)	-1,46 (5,33)	
PIO-NEER 6 (2019) ¹⁸	3183	Semaaglutida	Placebo	66,0 (7,0)	1007 (31,6%)	32,3 (6,5)	1,3 (0,03-1,67)	2695 (84,7%)	NI	856 (26,9%)	90,9 (21,2)	14,9 (8,5)	-0,7% (NI); -7,65 (NI)	-3,4 (NI)	
Total	225 305	63,0 (8,4)	81 224 (36,1%)	31,1 (5,6)	3,8 (1,8)†	140 958/217 087 (64,9%)	22 941 (11,7%)	39 679/214 234 (18,5%)	88,7 (15,1)	9,4 (6,6)	-0,46% (0,78); -5,01 (8,52)	0,09 (4,13)	

Los datos son medias (DE) a menos que se indique otra cosa. ECV= enfermedad cardiovascular. HF= insuficiencia cardíaca. TFGe= tasa de filtración glomerular estimada. IM= infarto de miocardio. NI= no informado. SCA= síndrome coronario agudo. NYHA= Asociación Cardíaca de Nueva York. AIT= ataque isquémico transitorio ERC= enfermedad renal crónica. ERT= enfermedad renal terminal. *Las diferencias absolutas en la glucosa sanguínea en ayunas, la HbA_{1c} o el peso corporal entre los grupos de tratamiento fueron informadas preferentemente como una diferencia media de mínimos cuadrados ponderados en el tiempo sobre el curso del seguimiento, al final del seguimiento o a 1 año de seguimiento, según el informe del estudio original; si ninguno de estos datos habían sido informados, se usaron los primeros valores de seguimiento disponibles. †Los datos son medianas (rango). ‡Informado como la determinación de glucosa plasmática en ayunas (mmol/l). §Los datos son medianas (R). ¶Los datos son medias (DE).

Tabla. Resumen de los estudios incluidos

Análisis de datos

Los resultados primarios de interés fueron la insuficiencia cardíaca y los MACE (definidos como una combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). Si los ensayos no informaban a los MACE como un resultado según esta definición, se usaron las siguientes definiciones alternativas en orden preferencial: muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico; muerte por todas las causas, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular; un criterio de valoración de MACE ampliado que incluyó otros eventos aterotrombóticos (excluyendo a la insuficiencia cardíaca), infarto de miocardio mortal y no mortal o accidente cardiovascular; o infarto de miocardio mortal o no mortal. Los resultados secundarios incluyeron a la mortalidad por todas las causas, los componentes individuales de los MACE o la aparición, o empeoramiento, de la insuficiencia cardíaca. Todos los criterios de valoración cardiovascular se adjudicaron y definieron dentro de los ensayos individuales según los criterios estándares (anexo p. 9). La definición de criterio de valoración cardiovascular estuvo de acuerdo con los criterios diagnósticos estándares en todos los ensayos, lo cual permitió las comparaciones entre los ensayos.

Se revisaron las métricas de calidad, incluidas la clasificación de cada ensayo según la rigurosidad del enmascaramiento, el abandono por parte de los participantes, el cumplimiento del tratamiento y la adjudicación de los criterios de valoración. Para cada estudio, se recolectaron los datos de las características iniciales y los resultados ponderados combinados se presentan como medias (DE), medianas (RI) o proporciones. Recolectamos los cocientes de riesgo disponibles (CR) como se informaron originalmente en cada estudio o análisis secundario; por otra parte, los CR y los IC del 95 % se obtuvieron a partir del número informado de eventos reunidos y participantes en riesgo, por grupo de estudio general o en subgrupos seleccionados. Se consideraron los datos de cada ensayo según el principio de intención de tratar, y los CR y los IC del 95 % combinados se calcularon con los modelos de efectos aleatorios de varianza inversa. Los ensayos con datos no disponibles sobre un criterio de valoración específico se excluyeron del análisis combinado para ese criterio de valoración.

Evalúamos la heterogeneidad potencial de los efectos del tratamiento entre los estudios con el uso de la prueba estadística Q de Cochrane y la medición I², con una I² del 75 % o mayor considerada representativa de una heterogeneidad alta. La heterogeneidad entre los subgrupos se evaluó según la clase de terapia estudiada, con un término de interacción que representa al efecto del tratamiento por

categoría de terapia incorporada en los modelos. Mediante la metarregresión de efectos aleatorios, analizamos los efectos del tratamiento por diferencia en el peso corporal alcanzada entre los grupos de estudio. Las diferencias absolutas en el peso corporal entre los grupos de tratamiento fueron informadas preferencialmente a partir de una diferencia media de mínimos cuadrados ponderada en el tiempo sobre el curso del seguimiento, al final del seguimiento o a 1 año de seguimiento, como en el informe del estudio original. Si no se informaban ninguno de estos datos, se usaron los primeros valores de seguimiento disponibles.

En cuanto a la consistencia de los efectos del tratamiento entre los subgrupos clave para los criterios de valoración de insuficiencia cardíaca y MACE, también se evaluaron estudios de pérdida intensiva de peso, agonistas del receptor de GLP-1 o inhibidores de SGLT2 (referidos aquí como terapias para la diabetes con reducción de peso efectiva). Los subgrupos incluyeron a participantes con o sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica de base como se define en cada ensayo, al margen de la enfermedad renal crónica para la cual usamos una tasa de filtración glomerular estimada o un umbral de depuración de creatinina de menos de 60 ml/min.

Evalúamos el sesgo de publicación y otros efectos de estudios pequeños mediante la inspección visual de gráficos de embudo, verificando la asimetría potencial de los resultados publicados con la prueba de regresión de Egger y el método de recorte y relleno de Duval y Tweedie.

Se calcularon los valores p de dos colas, con un p<0,05 considerado significativo para los resultados de CR combinados. Un p<0,01 se consideró significativo en las interacciones de subgrupo para compensar los efectos de las evaluaciones múltiples. Los análisis estadísticos se realizaron con la versión 5.3.4 de Review Manager y con la versión 3.1 de Comprehensive Meta-Analysis.

Este estudio está registrado en PROSPERO, número CRD42018045806.

Rol de la fuente de financiamiento

No hubo fuente de financiamiento para este estudio. Todos los autores tuvieron acceso total a todos los datos del estudio y el autor para la correspondencia tuvo la responsabilidad final sobre la decisión de presentarlo para su publicación.

Resultados

Nuestra búsqueda de informes de ensayos, publicados desde el 15 de noviembre de 2013 al 20 de noviembre de 2019, produjo 38 ensayos controlados aleatorizados de me-

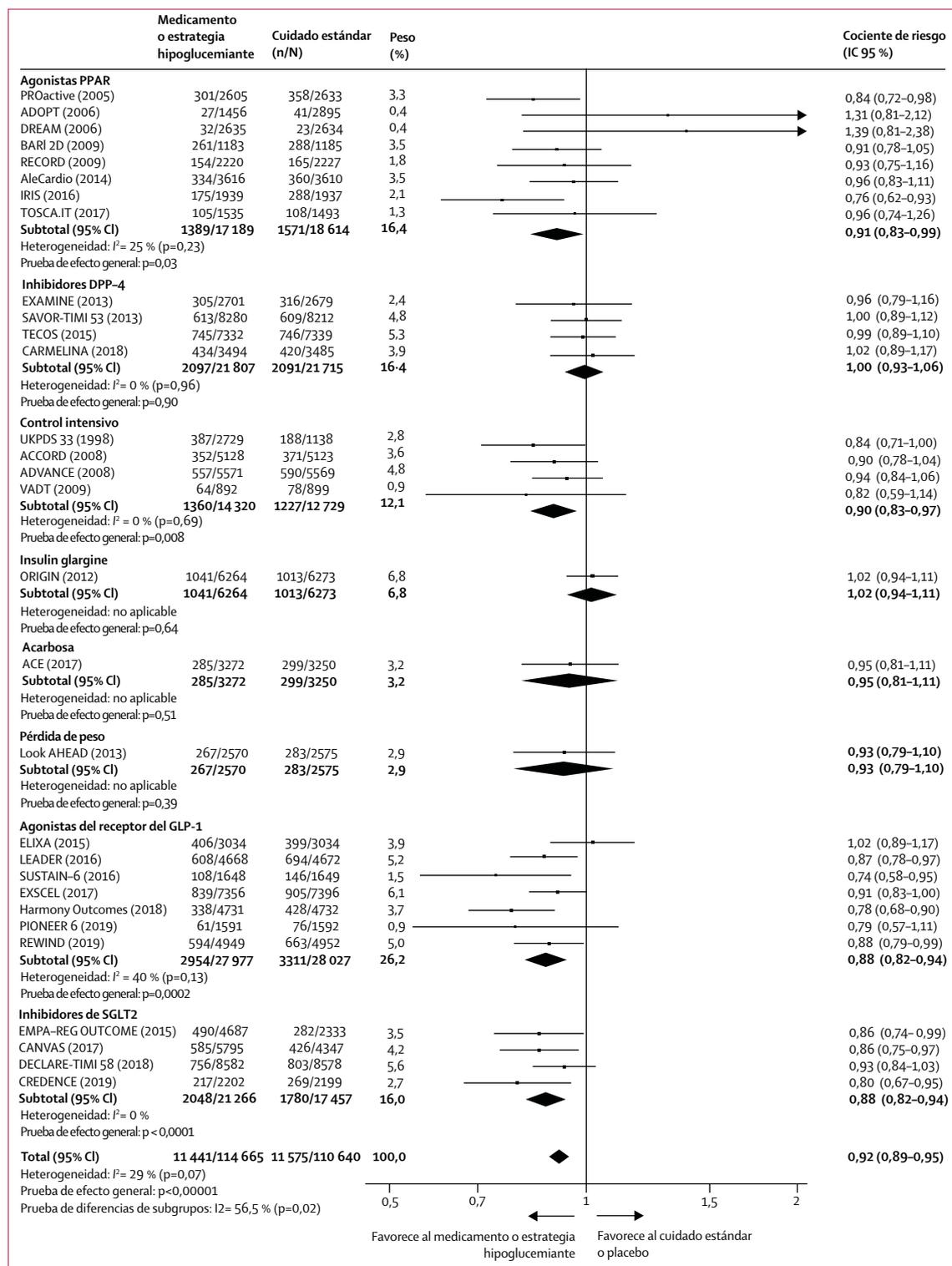


Figura 2: Riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores ateroscleróticos en la comparación de medicamentos o estrategias hipoglucemiantes frente al cuidado estándar o placebo, estratificado por tipo de estrategia o medicamento

Los cocientes de riesgo se calcularon a partir de un modelo de efectos aleatorios de varianza inversa. La heterogeneidad entre subgrupos de tipo de medicamentos o estrategia para la diabetes se evaluó con un término de interacción representativo del efecto del tratamiento por categoría de terapia. PPAR=receptor activado por el proliferador de peroxisomas.

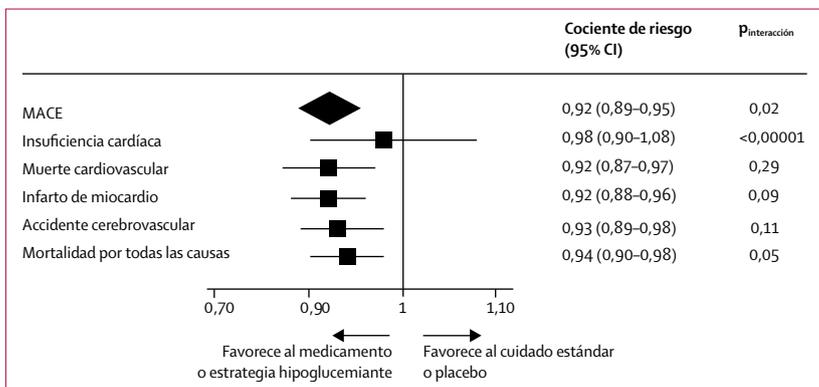


Figura 3: MACE y eventos cardiovasculares individuales en la comparación de los medicamentos o estrategias hipoglucemiantes frente al cuidado estándar o placebo

Los cocientes de riesgo se calcularon a partir de un modelo de efectos aleatorios de varianza inversa. La heterogeneidad entre subgrupos de tipo de medicamentos o estrategia para la diabetes se evaluó con un término de interacción representativo del efecto del tratamiento por categoría de terapia. Los hallazgos para el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular representan a todos los eventos (mortal y no mortal). MACE=eventos cardiovasculares adversos mayores.

dicamentos o estrategias hipoglucemiantes en personas con diabetes tipo 2 o riesgo de padecerla,⁴⁻⁴⁸ de los cuales se excluyeron ocho (figura 1; anexo p. 10).⁴⁰⁻⁴⁷ Incluimos 14 ensayos de resultados cardiovasculares de nuestro análisis previo,³ además de los 16 ensayos nuevos informados posteriormente.^{6,8,12-20,23,24,29-36,39} En total, se incluyeron 30 ensayos y 225 305 participantes (tabla).⁴⁻³⁹ La duración media de la diabetes fue 9,4 años (DE 6,6). La edad media de los participantes fue 63,0 años (8,4), 81 224 (36,1 %) fueron mujeres y 140 958 (64,9 %) de 217 087 participantes evaluables tenían un antecedente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. De 194 941 participantes evaluables, 22 771 (11,7 %) tenían una historia de insuficiencia cardíaca y 39 679 (18,5 %) de 214 234 de los participantes evaluables tenían un antecedente de enfermedad renal crónica moderada a severa (tasa de filtración glomerular estimada ≤60 ml/min). La media del IMC fue 31,1 kg/m² (5,6) y la media del peso corporal fue 88,7 kg (15,1). Respecto al tratamiento médico de base inicial, más del 65 % de los participantes estaban tratados con metformina, hipolipemiantes y antiplaquetarios, 80 756 (42 %) con una sulfonilurea, y 69 263 (38,2 %) con insulina (anexo p. 11).

Entre los 30 ensayos incluidos, ocho (n=35 803) evaluaron estrategias de tratamiento con agonistas de PPAR,⁴⁻¹¹ siete (n=56 004) evaluaron a los agonistas del receptor de GLP-1,¹²⁻²⁰ cuatro (n=43 522) evaluaron a los inhibidores de DPP-4,²¹⁻²⁴ cuatro (n=27 049) evaluaron una estrategia de control glucémico intensivo,²⁵⁻²⁸ cuatro (n=38 723) evaluaron a los inhibidores de SGLT2,²⁸⁻³⁶ uno (n=12 537) evaluó la insulina glargina,³⁷ uno (n=5145) evaluó una estrategia de pérdida de peso intensiva³⁸ y uno (n=6522) evaluó a la acarbosa.³⁹ Los criterios de valoración disponibles en

los 30 ensayos incluyeron una combinación de los MACE (generalmente muerte cardiovascular o mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal), hospitalización por insuficiencia cardíaca y mortalidad por todas las causas. Todos los ensayos, excepto dos, incluyeron a la muerte cardiovascular como un resultado.^{6,9} Las métricas de calidad del ensayo y la evaluación del riesgo de sesgo se muestran en el anexo (p. 13). La inspección visual de los diagramas de embudo y la evaluación cuantitativa no sugirió ningún indicio de sesgo de publicación (anexo p. 7, 8, 14).

Durante un seguimiento medio de 3,8 años (DE 1,8), 23 016 (10,2 %) participantes tuvieron un resultado de algún evento de los MACE, 8169 (3,6 %) participantes tuvieron un evento de insuficiencia cardíaca, 10 633 (4,9 %) tuvieron un infarto de miocardio, 6159 (2,9 %) tuvieron un accidente cerebrovascular, 16 330 (7,3 %) fallecieron por cualquier causa y 10 013 (4,5 %) fallecieron por causa cardiovascular. Entre los criterios de valoración metabólicos indirectos, hubo una reducción ponderada combinada general en la HbA_{1c} de 0,46 % (DE 0,78; 5,0 mmol/mol [8,5]) y un aumento en el peso corporal de 0,09 kg (4,13) en el grupo con intervención en comparación con el grupo control.

En general, los medicamentos y estrategias hipoglucemiantes disminuyeron de manera significativa el riesgo de los MACE ateroscleróticos (CR 0,92, IC 95 % 0,89-0,95, p<0,0001; figura 2). También hubo reducciones significativas en el riesgo de muerte cardiovascular (0,92, 0,87-0,97, p=0,004), mortalidad por todas las causas (0,94, 0,90-0,98, p=0,004), infarto de miocardio mortal y no mortal (0,92, 0,88-0,96, p=0,0002) y accidente cerebrovascular mortal y no mortal (0,93, 0,89-0,98, p=0,006; figura 3). Al contrario que en los hallazgos de nuestro metaanálisis previo, tres medicamentos o estrategias hipoglucemiantes no tuvieron un efecto general significativo en el riesgo de insuficiencia cardíaca (0,98, 0,90-1,08, p=0,71; figura 4).

A pesar de estos resultados generales, la magnitud y la direccionalidad del riesgo varió levemente para los MACE (p_{interacción} =0,02; figura 2) y sustancialmente para la insuficiencia cardíaca (p_{interacción} <0,00001; figura 4) según la clase de medicamento o estrategia evaluada. Aún más, en una metarregresión, los efectos observados para la insuficiencia cardíaca dentro de cada ensayo se alinearon bien con lo que se había previsto en base a la importancia de la pérdida de peso corporal medio en las clases de medicamentos o estrategias para la diabetes (figura 5). Con la actualización del análisis de metarregresión para incorporar estos resultados, se vio que una diferencia de 1 kg en el peso entre los grupos de tratamiento se asoció con una diferencia del 5,9 % (3,9-8,0 %) en el CR de la insuficiencia cardíaca;

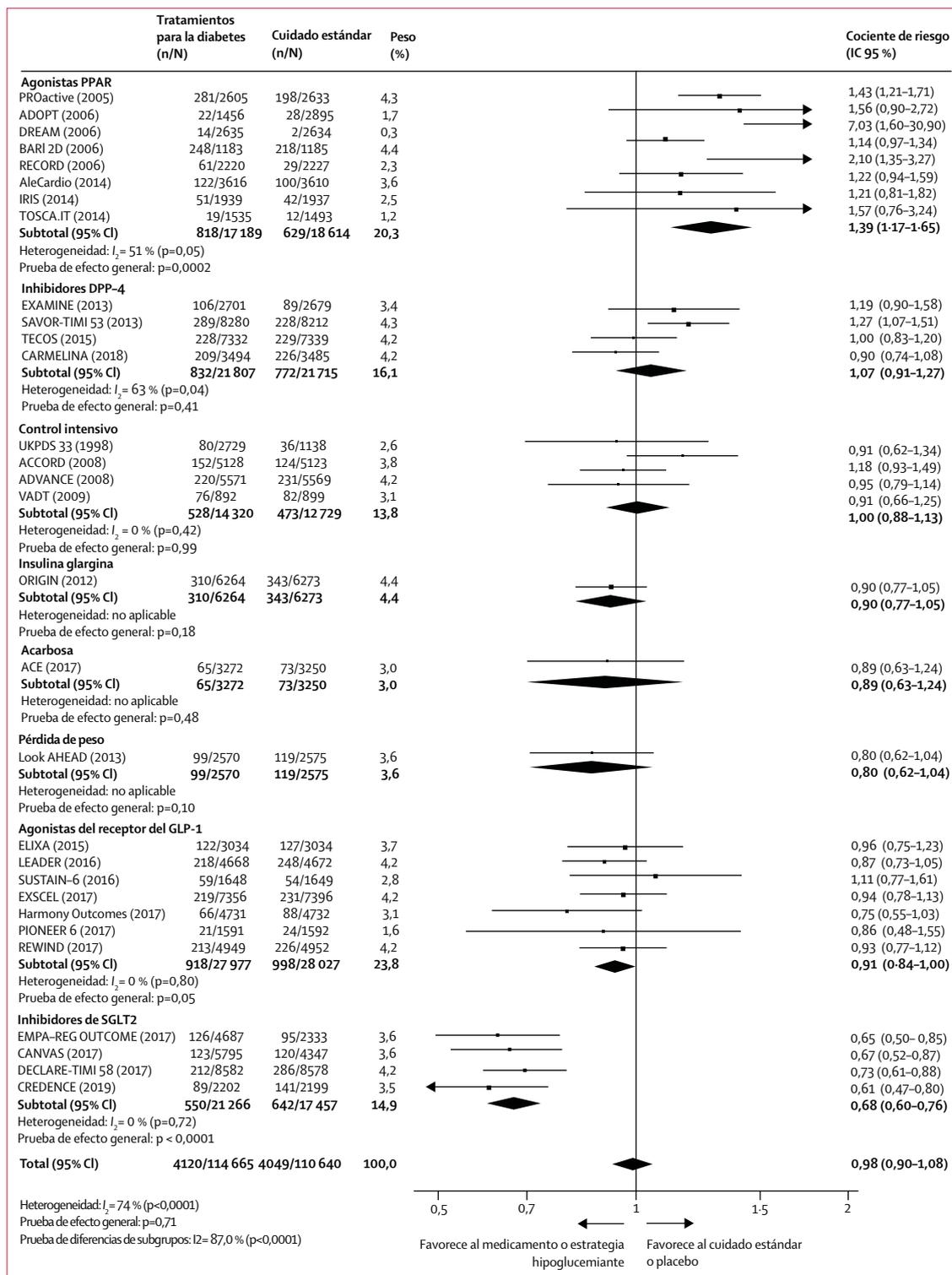


Figura 4: Riesgo de eventos de insuficiencia cardíaca en la comparación de medicamentos o estrategias hipoglucemiantes frente al cuidado estándar o placebo, estratificado por estrategia o clase de medicamento
 Los cocientes de riesgo se calcularon a partir de un modelo de efectos aleatorios de varianza inversa. La heterogeneidad entre subgrupos de tipo de medicamentos o estrategia para la diabetes se evaluó con un término de interacción representativo del efecto del tratamiento por categoría de terapia. PPAR=receptor activado por el proliferador de peroxisomas.

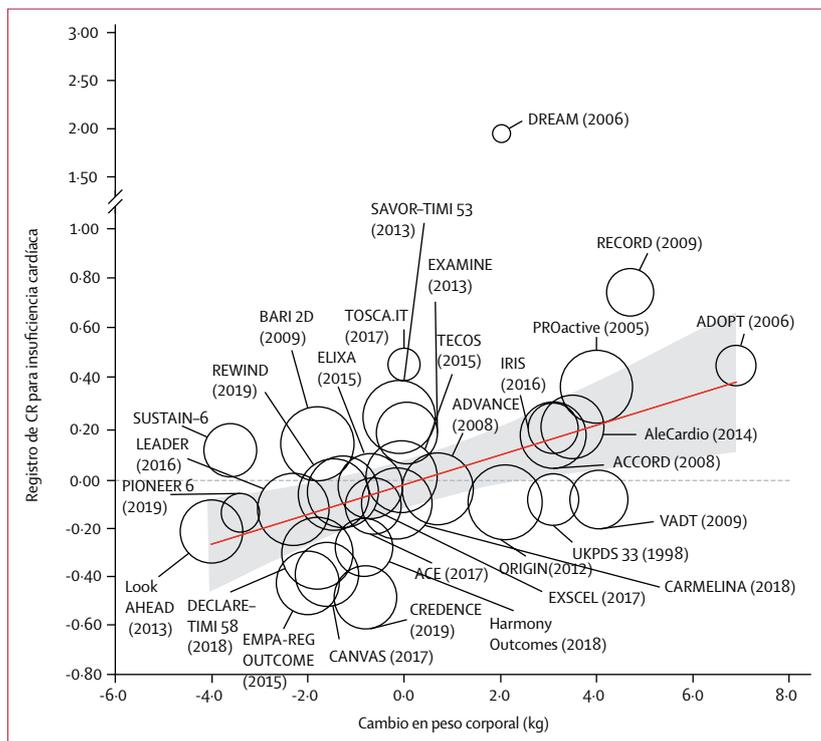


Figura 5: Relación entre el cambio en el peso corporal y el riesgo de insuficiencia cardíaca
 La línea roja muestra una metarregresión con un IC del 95 % representado por la sombra. El tamaño de los círculos refleja el número de eventos de resultados aportados. CR=cociente de riesgo.

$p < 0,0001$; figura 5). La relación se mantuvo significativa en un análisis de sensibilidad que excluyó a los ensayos de agonistas de PPAR (una diferencia de 1 kg en el peso resultó en una diferencia del 3,7 % [1,0–6,6 %] en el CR de la insuficiencia cardíaca $p = 0,0074$; anexo p. 3).

Posteriormente, enfocamos nuestro análisis en obtener estimaciones de los efectos resumidos a través de los medicamentos o estrategias hipoglucemiantes que resultan en una reducción efectiva de peso (anexo p. 12), específicamente la pérdida de peso intensiva mediante la modificación del estilo de vida, los agonistas del receptor de GLP-1 y los inhibidores de SGLT2.^{12–20,29–36,38} Cuando evaluamos las terapias o estrategias que bajan el peso corporal, la tendencia de la reducción del riesgo fue consistente en estos medicamentos o estrategias (anexo p.4). El riesgo de los MACE fue, en general, significativamente más bajo (CR 0,88, IC 95 % 0,84–0,92, $p < 0,0001$) sin heterogeneidad significativa ($p_{interacción} = 0,80$). Se vieron hallazgos similares para la muerte cardiovascular (0,85, 0,79–0,93, $p = 0,0002$; $p_{interacción} = 0,74$), mortalidad por todas las causas (0,87, 0,82–0,92, $p < 0,0001$; $p_{interacción} = 0,68$), infarto de miocardio (0,90, 0,85–0,95, $p = 0,0001$; $p_{interacción} = 0,78$) y accidente cerebrovascular (0,90, 0,82–0,98, $p = 0,014$; $p_{interacción} = 0,19$). También hubo una disminución general del riesgo de insuficien-

cia cardíaca con terapias o estrategias que disminuyen el peso corporal (0,81, 0,74–0,89, $p < 0,0001$; $p_{interacción} = 0,0004$), con una mayor reducción del riesgo con los inhibidores de SGLT2 (0,68, 0,60–0,76, $p < 0,0001$) que con los cambios intensivos de estilo de vida (0,80, 0,62–1,04, $p = 0,10$) o agonistas del receptor de GLP-1 (0,91, 0,84–0,999, $p = 0,049$).

Analizamos la consistencia de los efectos del tratamiento para los MACE y la insuficiencia cardíaca en las terapias y estrategias que disminuyen el peso corporal en los subgrupos clave de participantes con o sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica al inicio (anexo p. 5, 6). En comparación con el cuidado estándar o el placebo, la reducción de riesgo de los MACE con terapias o estrategias que disminuyen el peso corporal fue consistente entre los participantes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (CR 0,87, IC 95 % 0,83–0,92) y aquellos sin la enfermedad (0,92, 0,83–1,02; $p_{interacción} = 0,33$). Hubo una reducción consistente del riesgo para los MACE en subgrupos con insuficiencia cardíaca al inicio (0,89, 0,82–0,97) y sin ella (0,86, 0,82–0,91; $p_{interacción} = 0,50$). Similarmente, hubo una reducción consistente del riesgo para los MACE en participantes con enfermedad renal crónica avanzada al inicio (0,83, 0,75–0,93) y sin la enfermedad (0,89, 0,83–0,94; $p_{interacción} = 0,32$). Respecto a los resultados de la insuficiencia cardíaca, los tratamientos o estrategias que disminuyen el peso corporal mostraron una reducción consistente del riesgo en participantes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica al inicio (0,80, 0,73–0,89) y aquellos que no la padecían (0,84, 0,74–0,95; $p_{interacción} = 0,63$). Las reducciones en el riesgo de insuficiencia cardíaca fueron consistentes entre los participantes con insuficiencia cardíaca al inicio (0,85, 0,71–1,01) y sin ella (0,81, 0,73–0,90; $p_{interacción} = 0,71$). El riesgo de insuficiencia cardíaca se redujo en participantes con enfermedad renal crónica avanzada al inicio (0,73, 0,63–0,84) y sin la enfermedad (0,88, 0,78–0,99), aunque el riesgo se redujo más en aquellos con enfermedad renal crónica al inicio que en aquellos sin la enfermedad ($p_{interacción} = 0,044$).

Discusión

En esta revisión sistemática actualizada y metaanálisis de ensayos grandes de resultados cardiovasculares de medicamentos o estrategias hipoglucemiantes en personas con o sin diabetes tipo 2, vimos que, con los datos combinados de las intervenciones, los medicamentos y las estrategias hipoglucemiantes redujeron significativamente el riesgo de los MACE (CR 0,92, IC 95 % 0,89–0,95) y no tuvieron un efecto general en el riesgo de insuficiencia cardíaca (0,98, 0,90–1,08) en comparación con el cuidado estándar o el placebo.

Según nuestros conocimientos, nuestro estudio es el metaanálisis más completo de los ensayos grandes de resultados cardiovasculares en personas con diabetes tipo 2 o en riesgo de padecerla. Nuestro análisis integró datos de 30 ensayos y 225 305 participantes, en los cuales alrededor del 10 % de los pacientes tuvieron un evento cardiovascular aterosclerótico y el 4 % un evento de insuficiencia cardíaca durante el seguimiento. Con la ayuda del tiempo, el reclutamiento de una cantidad grande de participantes y la acumulación de suficientes eventos de criterio de valoración, es claro que los medicamentos o estrategias hipoglucemiantes reducen los eventos cardiovasculares ateroscleróticos, con algunas clases de medicamentos o estrategias levemente más beneficiosas que otras. La disminución significativa de los MACE ya no se limita solamente al infarto de miocardio e incluye eventos cardiovasculares mortales y mortalidad por todas las causas, dado que la mayoría de las muertes en los ensayos fueron de naturaleza cardiovascular.

Si bien no hubo un efecto general de riesgo de insuficiencia cardíaca, la tendencia y la magnitud del efecto de insuficiencia cardíaca difirió sustancialmente según la nueva clase de medicamento o estrategia evaluada; un mayor riesgo fue evidente con los agonistas de PPAR, no se vio un efecto general con los inhibidores de DPP-4 y hubo un riesgo reducido evidente con los inhibidores de SGLT2. La asociación entre los CR observados para la insuficiencia cardíaca dentro de cada ensayo y la diferencia absoluta en el peso corporal lograda entre los grupos de tratamiento sugirió una modificación del efecto potencial a través de los efectos en el peso corporal. Limitando el análisis a tratamientos o estrategias que disminuyan el peso corporal (cambio intensivo del estilo de vida, inhibidores de SGLT2 y agonistas del receptor de GLP-1), hallamos reducciones significativas del riesgo de entre el 10 % y el 15 % para los MACE, la mortalidad por todas las causas, el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular. Además, identificamos un 19 % de reducción del riesgo de insuficiencia cardíaca que fue más evidente con los inhibidores de SGLT2. Con la inclusión de dos ensayos de agonistas del receptor de GLP-1 informados en el 2019, el ensayo REWIND de dulaglutida¹⁷ y el ensayo PIONEER 6 de semaglutida oral,¹⁸ nuestros hallazgos también sustentaron una reducción en el riesgo de insuficiencia cardíaca con este tipo de medicamento.^{17,18} Luego de incorporar los resultados del ensayo CREDENCE del 2019,^{35,36} que reclutó a una población de prevención primaria y secundaria de muy alto riesgo con nefropatía diabética, ya no hubo una heterogeneidad significativa en la reducción del riesgo de los MACE entre las terapias o estrategias que disminuyen el peso por la presencia o ausencia de enfermedad car-

diovascular aterosclerótica al inicio, en línea con los consistentes efectos observados entre los participantes con o sin insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica al inicio. De manera similar, la reducción del riesgo de insuficiencia cardíaca fue consistente entre los participantes con o sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica al inicio.

Estas conclusiones se construyen en base a nuestro estudio previo,³ en la cual generamos la hipótesis de una potencial concentración de la reducción del riesgo de insuficiencia cardíaca en los ensayos de resultados cardiovasculares de medicamentos o estrategias hipoglucemiantes proporcional a una disminución demostrable del peso corporal. En nuestro metaanálisis previo,³ se predijo que el riesgo de insuficiencia cardíaca aumenta con los tratamientos para la diabetes, principalmente basado en datos de terapias asociadas con la retención de fluidos y aumento de peso. Hubo una alusión a un beneficio potencial en la insuficiencia cardíaca asociado a la pérdida de peso en Look AHEAD,³⁸ pero aún no se han informado ensayos grandes de tratamientos para la diabetes que reduzcan el peso de manera sustancial.

Los resultados de nuestro análisis actualizado disipan la percepción de que la reducción del riesgo de los MACE se limita a los agonistas del receptor de GLP-1 y que el de la insuficiencia cardíaca se limita a los inhibidores de SGLT2. Por supuesto, no todos los cambios en el peso corporal son equivalentes y los cambios en la adiposidad, el volumen plasmático y la masa ósea podrían tener efectos variados en el metabolismo de la glucosa intramiocárdica, la hemodinamia y la vasculatura.⁴⁸ Así como los cambios en el peso corporal, el mecanismo por el cual las intervenciones logran un cambio en el peso (ej.: glucosuria, natriuresis, cambio en la insulina y el glucagón circulante, la saciedad, la restricción calórica) podría tener un impacto variado en los resultados cardiovasculares más allá de solo disminuir la concentración de la glucosa. Nuestros hallazgos respecto a los efectos de los agonistas del receptor de GLP-1 y los inhibidores de SGLT2 podrían ayudar a los médicos con dificultades para implementar la guía que sugiere priorizar un tipo de medicamento sobre otro, según qué tipo de riesgo cardiovascular es más pertinente reducir en un paciente con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida. Nuestros resultados también hacen énfasis en que aún se justifica considerar a los cambios intensivos del estilo de vida dado que los hallazgos de Look AHEAD se comprobaron a pesar de que el ensayo se detuvo debido a una presunta futilidad para un criterio primario de valoración de los MACE.³⁸ Sin embargo, los problemas con el cumplimiento de los cambios intensivos del estilo de vida podrían significar que no son tan

efectivos como los tipos de medicamentos que lograron pérdidas de peso tempranas y efectivas.

Nuestros resultados también plantean la posibilidad de que la reducción del riesgo de los MACE con las terapias que disminuyen el peso podría ser consistente entre los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ej.: prevención secundaria) y los pacientes de prevención primaria de alto riesgo (ej.: aquellos con nefropatía diabética). La consideración del nivel de riesgo en la prevención primaria no es intrascendente; comparados con el grupo placebo en la cohorte de prevención primaria en DECLARE-TIMI 58,³⁴ que tuvo un seguimiento de una mediana de 4,2 años, los pacientes de prevención primaria asignados al placebo en CREDENCE,^{35,36} que tuvo un seguimiento de una media de 2,6 años, tuvieron una tasa de 1,5 a 2,0 veces más alta de muerte cardiovascular o insuficiencia cardíaca y MACE. La reducción del riesgo de MACE en nuestro metaanálisis actualizado también fue consistente entre los participantes con diabetes tipo 2 con o sin insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica establecida, y la reducción de riesgo para la insuficiencia cardíaca fue consistente entre los pacientes con diabetes tipo 2 con o sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica establecida.³⁴⁻³⁶ Estos hallazgos generadores de hipótesis son, por lo tanto, alentadores para los ensayos en curso con inhibidores de SGLT2 en pacientes con insuficiencia cardíaca (NCT03619213, NCT03057951, NCT03057977 y NCT03521934) o enfermedad renal crónica (NCT03036150 y NCT03594110) con o sin diabetes tipo 2 establecida. Aún más, también podría ser útil evaluar las terapias hipoglucemiantes que disminuyen el peso corporal entre pacientes con o sin diabetes tipo 2 que hayan tenido un evento cardiovascular aterosclerótico reciente o agudo (ej.: prevención terciaria). Tales iniciativas deberían llevarse a cabo con precaución, en vista de los resultados nulos del ensayo ELIXA con lixisenatida,¹² aunque este hallazgo podría haber sucedido debido a que la lixisenatida es un análogo GLP-1 no humano con una vida media relativamente corta.

Nuestro estudio tiene fortalezas y limitaciones. Definimos el tema de nuestro estudio, los criterios de inclusión y exclusión, los resultados y los subgrupos de interés de manera prospectiva, y trabajamos con presunciones conservadoras con análisis de efectos aleatorios para las estimaciones de precisión teniendo en cuenta la probabilidad inherente de heterogeneidad entre, y dentro de, los tipos de terapias para la diabetes. Si bien establecimos un umbral más alto que el convencional para declarar la heterogeneidad, considerando el potencial de hallazgos casuales dentro de un conjunto grande de datos que eva-

lúan hipótesis múltiples, el efecto del tratamiento conjunto general en los MACE debería interpretarse con cautela ya que una leve heterogeneidad se detectó entre los tipos de medicamentos o estrategias ($I^2=29\%$; $p_{\text{interacción}}=0,02$). Los ensayos incluidos variaron en el diseño del estudio, la intervención y los controles, la población estudiada y la definición de criterios de valoración cardiovasculares. Sin embargo, el rango de participantes estudiados es representativo de aquellos con diabetes tipo 2 o prediabetes vistos en la práctica de rutina. La evidencia generada a partir de estos ensayos constituye la base de las recomendaciones para las directrices de la práctica clínica internacional y los criterios de valoración cardiovasculares estudiados cumplieron con los criterios de diagnóstico estándares. Enfocarse en ensayos grandes de resultados cardiovasculares lleva a una probabilidad baja de detectar sesgo de publicación debido a que cualquier estudio pequeño con efectos grandes sería excluido y los estudios con efectos negativos tienen probabilidad de haber sido publicados debido al gran tamaño de la muestra. Los datos a nivel participante individual no estuvieron disponibles, limitando nuestra capacidad de controlar factores de confusión potenciales entre los estudios, pero es difícil que los cambios sustanciales de nuestros resultados primarios sean afectados. Sin embargo, los datos a nivel participante serían de utilidad para definir mejor el efecto independiente de las variables de modificación de efectos como el peso corporal o la fracción de eyección ventricular. Por ejemplo, esos datos podrían mostrar si la pérdida de peso lograda por los participantes individuales se asoció, o no, con los efectos cardioprotectores de las intervenciones. Finalmente, nuestros resultados para el efecto de los agonistas del receptor de GLP-1 en la insuficiencia cardíaca y los MACE estratificados por subgrupos de insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica estuvieron limitados por estos análisis, estando en curso en los equipos de estudio primarios de algunos ensayos. Cuando se informen más datos, se deberían actualizar estos análisis.

Para concluir, el metaanálisis de 30 ensayos grandes de resultados cardiovasculares en personas con diabetes tipo 2 o con riesgo de padecerla mostraron que los medicamentos o estrategias hipoglucemiantes redujeron, en general, el riesgo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos no mortales y mortales, y de mortalidad por todas las causas. Aunque no hubo un efecto general sobre la insuficiencia cardíaca, el riesgo varió según la clase de medicamento o estrategia con un efecto beneficioso potencial relacionado con el alcance de la pérdida de peso lograda. Las terapias que disminuyen el peso corporal (inhibidores de SGLT2, agonistas del receptor de GLP-1 y cambios intensivos en el estilo de vida) redujeron significativamente

el riesgo de eventos ateroscleróticos mortal o no mortal y la insuficiencia cardíaca. Las reducciones en el riesgo de los MACE y de insuficiencia cardíaca fueron consistentes entre los participantes con o sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica al inicio. Estos datos sugieren un amplio beneficio cardiovascular potencial del uso de terapias para la diabetes que reducen el peso corporal en la práctica clínica de rutina.

Colaboradores

ORG-S realizó la búsqueda bibliográfica y creó las figuras. ORG-S y JAU realizaron la recolección de datos. Todos los autores contribuyeron con el análisis de los datos y la interpretación de los hallazgos. ORG-S y JAU escribieron la primera versión del informe y todos los autores realizaron contribuciones fundamentales para el contenido intelectual importante.

Declaración de intereses

SGG ha recibido subvención para investigación (comité directivo o comité de monitoreo de datos) de Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, CSL Behring, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Esperion, Ferring Pharmaceuticals, GlaxoSmithKline, Janssen/Johnson & Johnson, Matrizyme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Regeneron, Sanofi y Tenax Therapeutics, honorarios como orador o consultor (juntas asesoras) de Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, CSL Behring, Eli Lilly, Fenix Group International, Ferring Pharmaceuticals, HLS Therapeutics, Merck, Novartis, Pfizer, Regeneron, Sanofi y Tenax Therapeutics, y salario de la Fundación de Accidente Cerebrovascular y Corazón de Ontario y la Cátedra de la Universidad de Toronto (Polo), Centro Canadiense de Investigación del Corazón y MD Primer, Centro Canadiense VIGOUR, Instituto de Investigación Clínica Duke, Centro de Coordinación Clínica de la Universidad de Nueva York y PERFUSE. LAL ha recibido honorarios por la participación en la junta asesora y proporcionado educación médica continua en representación de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck, Novo Nordisk, Sanofi y Servier, y ha recibido subvenciones para investigación de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen, Novo Nordisk y Sanofi. AC ha recibido honorarios por la participación en la junta asesora de AstraZeneca, Abbott, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck, Novo Nordisk, Sanofi, HLS Therapeutics y Medtronic, y ha recibido honorarios como orador de AstraZeneca, Abbott, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck, Novo Nordisk y Sanofi. KAC se encuentra en la lista como creador en una solicitud de patente de Boehringer Ingelheim sobre el uso de inhibidores de DPP-4 en la insuficiencia cardíaca, ha recibido subvenciones de AstraZeneca y Boehringer Ingelheim para investigación para su institución, ha recibido financiamiento de Boehringer Ingelheim para viajes para reuniones de médicos, y ha recibido honorarios por compromisos para charlas y participación ad-hoc en el comité asesor de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Merck, Servier y Janssen. DF ha proporcionado EMC en investigación en representación de, o ha actuado como, asesor para AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck, Novo Nordisk y Sanofi, y ha sido presidente de las juntas de monitoreo de seguridad y datos para Novo Nordisk. MEF ha recibido subvención para investigación de Amgen, Novo Nordisk y Novartis. JAU ha recibido honorarios por la participación en el comité de asesoramiento de Janssen, Merck, Novartis y Sanofi Pasteur, y subvenciones para investigación de Novartis. ORG-S y PJ declaran que no tienen conflictos de intereses.

Reconocimientos

El trabajo en este estudio fue financiado por una subvención de la Fundación de Accidente Cerebrovascular y Corazón de Canadá a JAU (#G-15-0009034) y por una Adjudicación de Ayuda para Jóvenes Investigadores en Cardiología de la Cátedra de la Universidad de Toronto (Polo) y la Fundación de Accidente Cerebrovascular y Corazón de Ontario a JAU. ORG-S fue financiado por una Adjudicación de Beca en Investigación de Verano del Instituto de Investigación Universitaria de la Mujer. JAU fue financiado en parte por una Adjudicación de Ayuda a Nuevos Investigadores y Científicos Clínicos de Ontario de la Fundación de Accidente Cerebrovascular y Corazón de Canadá, por el Instituto de Investigación Universitaria de la Mujer y Departamento de Medicina, Hospital Universitario de la Mujer, Toronto, por el Centro Cardíaco Peter Munk (Red de Salud Universitaria, Toronto, ON, Canadá) y por el Departamento de Medicina y Corazón & Accidente Cerebrovascular/Centro de Excelencia en Investigación Cardiovascular Richard Lewar de la Universidad de Toronto (Toronto, ON, Canadá). Agradecemos a Wei Wu (Instituto de Investiga-

ción Universitaria de la Mujer, Toronto, ON, Canadá) por su contribución analítica en este estudio.

Referencias bibliográficas

- 1 Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults. *Can J Diabetes* 2018; 42 (suppl 1): 88–103.
- 2 Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393: 31–39.
- 3 Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 356–66.
- 4 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–89.
- 5 Lincoff AM, Tardif J-C, Schwartz GG, et al. Effect of aleglitazar on cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus: the AleCardio randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 1515–25.
- 6 Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016; 374: 1321–31.
- 7 Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427–43.
- 8 Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 887–97.
- 9 BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503–15.
- 10 Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009; 373: 2125–35.
- 11 DREAM (diabetes reduction assessment with ramipril and rosiglitazone medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096–105.
- 12 Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247–57.
- 13 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–22.
- 14 Husain M, Bain SC, Mann JFE, et al. No increased risk of heart failure hospitalization or major cardiovascular events observed with liraglutide in patients with or without a history of New York Heart Association class II–III heart failure: results from the LEADER trial. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71 (suppl): A673.
- 15 Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–44.
- 16 Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228–39.
- 17 Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121–30.
- 18 Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 841–51.
- 19 Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1519–29.
- 20 Fudim M, White J, Pagidipati NJ, et al. Effect of once-weekly exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus with and without heart failure and heart failure-related outcomes: insights from the EXSCEL trial. *Circulation* 2019; 140: 1613–22.
- 21 White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–35.
- 22 Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317–26.

- 23 McGuire DK, Van de Werf F, Armstrong PW, et al. Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 diabetes mellitus: secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 126–35.
- 24 Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 69–79.
- 25 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
- 26 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–59.
- 27 ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–72.
- 28 Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–39.
- 29 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28.
- 30 Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation* 2018; 137: 119–29.
- 31 Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–57.
- 32 Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, et al. Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin according to baseline kidney function: data From the CANVAS Program. *Circulation* 2018; 138: 1537–50.
- 33 Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2018; 137: 458–68.
- 34 Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–57.
- 35 Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295–306.
- 36 Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompoin S, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease in primary and secondary cardiovascular prevention groups: results from the randomized CREDENCE trial. *Circulation* 2019; 140: 739–50.
- 37 ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319–28.
- 38 Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 145–54.
- 39 Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 877–86.
- 40 Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 2270–78.
- 41 Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, 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; 378: 156–67.
- 42 Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, Nauck MA, Skrivaneck Z, Milicevic Z. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 849–58.
- 43 James WPT, Caterson ID, Coutinho W, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010; 363: 905–17.
- 44 Erdmann E, Califf R, Gerstein HC, et al. Effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor activator aleglitazar in patients with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *Am Heart J* 2015; 170: 117–22.
- 45 Fonseca VA, Alvarado-Ruiz R, Raccach D, et al. Efficacy and safety of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (Get-Goal-Mono). *Diabetes Care* 2012; 35: 1225–31.
- 46 Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: the PIONEER 3 randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 1466–80.
- 47 Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322: 1155–66.
- 48 Madigan MJ Jr, Racette SB, Coggan AR, et al. Weight loss affects intramyocardial glucose metabolism in obese humans. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019; 12: e009241.



Más de 50 especialidades médicas...

Cirugía General Traumatología Gastroenterología Pediatría Oftalmología Etc.

EQUIPAMIENTO DE ÚLTIMA GENERACIÓN



Resonador Siemens
Magnetom Essensa



Angiógrafo Phillips
Allura FD10



Vivid E95
General Electric



Tomógrafo Siemens
Somatom Perspective



Angiógrafo
Óptima G.E



Ensite Velocity

www.imcnet.com.ar

Av. Sagrada Familia 359, Córdoba, Argentina.

(0351)4858585

info@imcnet.com.ar/institutodelodecardiologia



Factores de riesgo y estrategias de prevención para la cetoacidosis diabética en personas con diabetes tipo 1 establecida

Dominic Ehrmann, Bernhard Kulzer, Timm Roos, Thomas Haak, Mohammed Al-Khatib, Norbert Hermanns

Lancet Diabetes Endocrinol
2020; 8: 436-46

Instituto de Investigación de Diabetes Academy Mergentheim, Bad Mergentheim, Alemania (D. Ehrmann Ph.D., Prof. B. Kulzer Ph.D., T. Roos MSc, Prof. N. Hermanns Ph.D.); Departamento de Psicología Clínica y Psicoterapia, Universidad de Bamberg, Bamberg, Alemania (D. Ehrmann, Prof. B. Kulzer, Prof. N. Hermanns); Diabetes Clinic Mergentheim, Bad Mergentheim, Alemania (Prof. B. Kulzer, Prof. Thomas Haak M.D., Prof. N. Hermanns); y HealthPlus Diabetes & Endocrinology Centre, Abu Dhabi, Emiratos Árabes Unidos (M. Al-Khatib M.D.)

Correspondencia a: Prof. Norbert Hermanns, Instituto de Investigación de Diabetes Academy Mergentheim, Bad Mergentheim 97980, Alemania
hermanns@fidam.de

La cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación aguda y grave de la diabetes tipo 1, que recibe más atención dado el mayor riesgo de la CAD con respecto a los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa (SGLT). Se identificaron factores de riesgo sociodemográficos y modificables con evidencia sólida de mayor riesgo de CAD, entre ellos, desventaja socioeconómica, edad adolescente (13 a 25 años), sexo femenino, HbA1c alta, CAD previa y comorbilidades psiquiátricas (como trastornos de la alimentación y depresión). Se proponen posibles estrategias preventivas, entre ellas, la identificación de personas de riesgo según factores de riesgo sociodemográficos no modificables. Como segunda estrategia de atenuación de riesgos, se puede aplicar la educación estructurada para el autocuidado de la diabetes para atender los factores de riesgo modificables. Según las evidencias, la educación estructurada reduce las tasas de CAD. El conocimiento de estos factores de riesgo y de estrategias sólidas de atenuación de riesgos es importante para identificar subgrupos de personas con riesgo elevado de CAD. Este conocimiento también se debe usar cuando se consideran las opciones de terapia adyuvante con mayor riesgo de CAD. La prevención de CAD en personas con diabetes tipo 1 es una tarea clínica importante que también se debe considerar cuando los inhibidores del SGLT son parte de la terapia.

Introducción

La cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación potencialmente mortal causada por una deficiencia en la insulina y se caracteriza por acidosis metabólica, hipercetoanemia e hiperglucemia, con distintos criterios diagnósticos (>200 mg/dl, $>11,1$ mmol/l, >250 mg/dl o $>13,9$ mmol/l).¹⁻⁴ Los síntomas de la CAD se manifiestan durante varias horas y son náuseas, vómitos, poliuria y sed excesiva. La CAD es la manifestación de la diabetes en aproximadamente el 30 % de las personas con diabetes tipo 1, con cifras mayores en niños (hasta 55 %⁵) que en adultos (hasta 6 %⁶).^{1,7-10} En personas con diabetes tipo 1 establecida, en una revisión sistemática¹¹, se demostró que, en general, la incidencia de la CAD alcanza hasta 5,6 episodios por cada 100 años-persona, con una prevalencia de hasta 12,8 por cada 100 personas, según el ámbito clínico, la región del mundo, el estado de desarrollo de un país y el nivel de desigualdad en los ingresos.^{1,10-12}

Después de que disminuyeran los ingresos en el hospital debido a la CAD en los Estados Unidos, de 2000 a 2009, la tasa de ingresos en el hospital para personas con diabetes aumentó en un 54,9 % de 2009 (19,5 %) a 2014 (30,2%).¹³ Notablemente, en personas jóvenes con diabetes tipo 1 (≤ 20 años), la media de la tasa de ingresos en el hospital para la CAD fue 3,3 veces mayor que la media de la tasa de ingresos en el hospital para la hipoglucemia grave (4,81 por cada 100 años-persona comparada con 1,45 por cada 100 años-persona).¹⁴ Estas tasas de ingresos en el hospital aumentan la carga económica de la CAD.¹⁵ En el Reino Unido, se informaron estimaciones de costos de

hasta £2064 por cada episodio de CAD.¹⁶ En los Estados Unidos, los costos hospitalarios debido a la CAD ascienden a entre US\$20 428 y \$26 566,^{17,18} lo que representó costos totales para la diabetes con CAD de \$5,1 mil millones en 2014.¹⁷

La mortalidad general de la CAD sigue siendo un problema importante desde hace más de 30 años,¹⁹ con una estimación de tasa de letalidad del 0,4 %¹³, según los Centros para la Prevención y el Control de las Enfermedades, de los Estados Unidos. De acuerdo con los datos del registro nacional escocés, en las personas con diabetes tipo 1 de menos de 50 años, casi el 16 % de todas las muertes se debió a coma diabético o CAD.²⁰ Además, la muerte por coma diabético o CAD se asoció al mayor porcentaje de pérdida estimada en esperanza de vida (29,4 % en hombres y 21,7 % en mujeres).²⁰ Los episodios recurrentes de CAD en particular se asocian a un aumento en la mortalidad de hasta un 23,3 % del riesgo de muerte en personas que tuvieron más de cinco episodios de CAD, en comparación con un 5,2 % en personas con un episodio.²¹

Un nuevo aspecto de la diabetes tipo 1 es el tratamiento adyuvante con inhibidores del SGLT que regulan las concentraciones de glucosa aumentando la excreción de glucosa urinaria. Este tratamiento puede provocar CAD sin hiperglucemia marcada. Antes del uso de los inhibidores del SGLT, el porcentaje de pacientes con CAD y concentración de glucosa al ingreso en el hospital de menos de 200 mg/dl (11,1 mmol/l) era del 3,0 % de todos los pacientes con CAD. Sin embargo, se prevé un aumento en este porcentaje con el mayor uso de inhibidores del SGLT.²²

Además, existe evidencia de que los inhibidores del SGLT aumentan los episodios de CAD en personas con diabetes tipo 1.²³⁻²⁶ Por lo tanto, se han publicado nuevas pautas y protocolos para atenuar este mayor riesgo de CAD con el uso de inhibidores del SGLT-2 e inhibidores dobles.^{25,27-29} Dado el uso en indicaciones no autorizadas^{30,31} y la aprobación de los inhibidores del SGLT como terapia adyuvante en diabetes tipo 1 en Europa y Japón, es muy probable que la frecuencia de la CAD aumente.²⁶

Debido a la prevalencia alta e inalterada y las secuelas, la prevención de la CAD sigue siendo un problema en la atención de personas con diabetes tipo 1. Si bien los expertos han revisado la fisiopatología de la CAD, los factores desencadenantes y el tratamiento agudo,^{1,2,32} aún es escaso el conocimiento sobre las estrategias preventivas para personas con diabetes tipo 1 establecida.³² Por lo tanto, en esta revisión, nos concentraremos en tres aspectos. Como primer paso en la prevención de la CAD, proponemos que es necesaria la identificación oportuna de personas con mayor riesgo de CAD y resumimos la evidencia sobre los factores de riesgo sociodemográficos, no modificables y modificables. Como segundo paso, se deben reducir los factores de riesgo modificables, por lo que revisamos la evidencia sobre la eficacia de la educación para el autocontrol de la diabetes y otras medidas. Como tercer paso, aplicamos este conocimiento a la terapia con inhibidores del SGLT y revisamos la pertinencia de estas estrategias preventivas para atenuar el riesgo de CAD asociado al uso de inhibidores del SGLT.

Identificación de personas de riesgo

Una proporción sustancial de personas con diabetes tipo 1 se ven afectadas de forma reiterada por la CAD, lo que indica la existencia de grupos de riesgos para la CAD.^{33,34} A partir de la bibliografía revisada, describimos los factores de riesgo posiblemente no modificables y modificables para la CAD recurrente.

Factores de riesgo no modificables

El riesgo de CAD comienza a aumentar después de la primera infancia (>5 años) y se ameseta en el grupo etario entre 13 y 25 años. A partir de ese momento, el riesgo de CAD disminuye a medida que aumenta la edad.^{14,35-41} Las investigaciones de Everett y Mathioudakis respaldan esta asociación con forma de U invertida.⁴² Los investigadores demostraron que, en la muestra pediátrica, la mayor edad (≥ 10 a 19 años) se asoció a una mayor tasa de recurrencia de CAD comparada con la menor edad (2 a 9 años; uno a tres ingresos en el hospital, OR 1,47, IC del 95 % 1,15 a 1,87), mientras que, en la muestra adulta, la mayor edad (≥ 40 años) fue un factor de protección para la CAD

recurrente comparada con la edad adulta más joven (20 a 39 años; OR 0,85, IC del 95 % 0,81 a 0,88). Los desarrollos psicosociales en el transcurso de la pubertad, como la búsqueda de autonomía, la transferencia de responsabilidades por el control de la diabetes de los padres al adolescente o la transición de la atención pediátrica a la adulta, podrían ser factores que contribuyen a esta distribución del riesgo.⁴³

Existe amplia evidencia de que las desventajas socioeconómicas son un factor de riesgo importante para la CAD. Varios indicadores de desventaja socioeconómica, como el nivel socioeconómico bajo (NSB), la carencia por zona (una medida geográfica del NSB), los ingresos bajos, la situación de desamparo y el seguro de salud, fueron factores de riesgo.^{11,21,33,35,36,38,41,42,44-53} En una revisión sistemática, se concluyó que, en todos menos uno de los 22 estudios revisados, el NSB más bajo y la carencia por zona más alta se asociaron a un mayor riesgo de CAD.⁴⁴ De acuerdo con datos anteriores, incluso en una zona moderadamente carenciada, el riesgo de reingresos en el hospital por CAD fue de 4,2 veces (para 1 a 3 reingresos en el hospital) a 7,8 veces (para >3 reingresos en el hospital) que en la zona menos carenciada en la muestra pediátrica, en comparación con un riesgo de 1·2 veces (para 1 a 3 reingresos en el hospital) a 1·3 veces (para >3 reingresos en el hospital) en la muestra adulta.⁴² El seguro privado se asoció de manera constante al menor riesgo de reingresos en el hospital por CAD recurrente en la muestra adulta, con una reducción del riesgo, comparada con las personas sin seguro privado, que osciló del 24 % al 70 %.^{35,42} En una muestra representativa en adultos de Estados Unidos, el cuartil más bajo de ingresos tuvo un aumento del 50 % del riesgo de episodios múltiples de CAD (≥ 4 reingresos en el hospital para CAD: OR 1,46, IC del 95 % 1,30 a 1,64) en comparación con el cuartil más alto.³⁵ Si bien no se comprenden por completo los factores mediadores para esta asociación,³⁵ el escaso acceso a la atención médica,⁴⁴ el nivel de escolarización general bajo y la alfabetización en salud baja son factores de peso. En resumen, los factores socioeconómicos cumplen un papel muy importante en la recurrencia de la CAD y parecen ser más pronunciados en niños y jóvenes.⁴²

El sexo femenino fue un factor de riesgo para los ingresos en el hospital por CAD^{14,36,38,54} y para los episodios de CAD en muchos estudios, en países y culturas diversos.^{33,35,41,55} En un estudio con la Base de Datos Nacional de Reingresos en el Hospital de Estados Unidos, se analizaron 181 284 ingresos en el hospital por CAD y se demostró que el sexo femenino aumentaba el riesgo de ingresos en el hospital por CAD recurrente en hasta un 40 %, en comparación con el sexo masculino.³⁵ En un estudio

chino, se observó un riesgo doble de CAD recurrente en mujeres y jóvenes (OR 2,12, IC del 95 % 1,50 a 3,04).³³ En la muestra en adultos tomada del Registro Alemán de Seguimiento Prospectivo de la Diabetes (DPV), conformada por 46 966 adultos con diabetes tipo 1, no se detectó una diferencia significativa en los ingresos en el hospital por CAD entre hombres y mujeres (2,59 en comparación con 2,46 por cada 100 años-paciente, $p>0,05$).³⁷ Sin embargo, en la muestra pediátrica del DPV, la CAD fue más frecuente en niñas que en varones (5,35 en comparación con 4,34 por cada 100 años-paciente, $p=0,002$).¹⁴ Este patrón fue corroborado por Everett y Mathioudakis.^{35,42} En resumen, la CAD recurrente parece ser más frecuente en niñas y en adolescentes mujeres que en sus contrapartes masculinos. Se han barajado varios motivos posibles de este hallazgo, por ejemplo, omisiones deliberadas de las inyecciones de insulina debido a problemas de imagen corporal,⁴⁹ peor control glucémico y problemas de salud mental (subclínicos), por ejemplo, angustia, depresión, trastornos de la alimentación^{56,57}, que son más frecuentes en mujeres que en hombres.⁴²

Durante el embarazo, el reconocimiento de la CAD puede ser especialmente difícil, ya que tiende a ocurrir en concentraciones de glucosa inferiores, con lo que los síntomas somáticos de advertencia (por ejemplo, náuseas y vómitos) pierden su especificidad para indicar la CAD.⁵⁸

En una comparación internacional grande con 49 859 niños y adolescentes (<18 años) en Estados Unidos, Alemania, Austria, Inglaterra y Gales, las minorías étnicas tuvieron un riesgo 1,27 veces mayor de CAD (OR 1,27, IC del 99 % 1,11–1,44) comparadas con los grupos minoritarios no étnicos, mientras que el mayor riesgo fue para las minorías étnicas en Estados Unidos (OR 1,78, IC del 99 % 1,45–2,18).⁵⁴ En Alemania, los antecedentes migratorios se asociaron de manera sistemática a un mayor riesgo de CAD.^{14,37,40} Sin embargo, es difícil separar el origen étnico y los antecedentes migratorios y sus covariables (por ejemplo, pobreza, ausencia de seguro de salud, nivel educativo bajo y alfabetización en salud) del efecto del NSB.

Factores de riesgo modificables

Existe evidencia en niños,^{33,41,59} adolescentes^{33,34} y adultos^{33,34,60} de que la CAD previa aumenta el riesgo de episodios futuros de CAD, lo que indica la existencia de grupos de riesgo específicos para la CAD. Asimismo, según estudios de Yan y colegas³⁴ y Hurtado y colegas⁶¹, los porcentajes altos (33,8 % a 40,8 %) de personas que ingresaron en el hospital debido a hiperglucemia o CAD reingresaron en el lapso de 30 días por el mismo motivo. En un análisis de la base de datos de la investigación Ajuste de dosis para alimentación normal (DAFNE), se concluyó que los

adultos con al menos un episodio de CAD en los 12 meses antes de participar en la investigación DAFNE tuvieron un riesgo casi 9,5 veces mayor de CAD durante los 12 meses siguientes, comparados con los adultos sin episodios de CAD en los 12 meses antes de DAFNE (OR 9,35, IC del 95 % 2,75 a 31,75).⁶² En niños, la CAD en el momento del diagnóstico de diabetes tipo 1 aumentó el riesgo de reingresos en el hospital por CAD comparados con los niños sin CAD en el diagnóstico.⁴¹

Existe evidencia convincente de que las concentraciones elevadas de HbA_{1c} son un factor de riesgo para la CAD recurrente en estudios que incluyeron muestras de niños,^{40,49,54} adolescentes,^{14,40,45,50,63–65} adultos^{37,60,63,64,66} y edades variadas.^{21,33,36,51,55} La mayor concentración de HbA_{1c} se relacionó exponencialmente a las tasas más altas de CAD para todas las edades.^{14,37} En tres registros multinacionales y en rangos de todas las edades, las personas con HbA_{1c} entre 7,5 % y 8,9 % (58 a 74 mmol/mol) tuvieron un riesgo 2,4 veces mayor de CAD (OR 2,40, IC del 95 % 1,99 a 2,90), e incluso aquellas personas con HbA_{1c} de 9,0 % (75 mmol/mol) o más tuvieron un riesgo 8,0 veces mayor de CAD (OR 8,04, IC del 95 % 6,72 a 9,62), comparadas con los controles con glucemia óptima de menos de 7,5 % (<58 mmol/mol).^{14,37,54} La concentraciones elevadas de HbA_{1c} serían indicadores de problemas generales con el control de la diabetes (por ejemplo, la falta de adhesión⁶⁷). Como los valores de HbA_{1c} se monitorean con frecuencia en la diabetes tipo 1, es un marcador de riesgo para la CAD de fácil acceso, comparado con otros.

En los estudios en los que analizaron los motivos del ingreso en el hospital por CAD recurrente, se concluyó de manera sistemática que, en hasta el 75 % de los pacientes, la baja adhesión a la terapia insulínica (es decir, saltarse las dosis de insulina) fue el factor causante inmediato.^{1,6,46,55,67–69} Sayed y colegas⁴⁷ indicaron que no solo la falta de adhesión a la terapia insulínica se asoció al aumento en el riesgo de CAD, sino también aspectos más generales del autocontrol de la diabetes, como la ausencia de registros en un diario de la diabetes. Por lo tanto, es razonable evaluar periódicamente los problemas más generales del autocontrol para identificar personas con riesgo de CAD.

Existe evidencia sólida en niños, adolescentes y adultos de que la presencia de trastornos psiquiátricos,^{66,70,71} en particular un trastorno de la alimentación,^{59,72} un trastorno depresivo^{46,73} o la esquizofrenia,⁷⁴ es un factor de riesgo de CAD. En su análisis, Del Degan y colegas⁶⁷ demostraron que el diagnóstico de un trastorno psiquiátrico es un posible factor de riesgo independiente de la CAD (OR 2,72, IC del 95 % 0,94 a 7,89, $p=0,06$), incluso cuando se ajusta para la falta de adhesión, aunque la asociación no fue estadísticamente significativa. Además, el tratamiento

con medicamentos antipsicóticos o antidepresivos^{21,75} se asocia a un mayor riesgo de CAD, pero no está claro si es un efecto secundario directo del medicamento o si se debe al trastorno en sí.⁷⁶ Los problemas de salud mental clínicos y subclínicos son más frecuentes en diabéticos que en no diabéticos^{56,57} y suelen estar asociados a factores de riesgo como la adhesión baja⁷⁷ y el control glucémico deficiente.^{78,79} En resumen, los problemas de salud mental subclínicos y las comorbilidades psiquiátricas contribuyen a un riesgo elevado de CAD. Por lo tanto, se debe implementar un programa de detección periódica en la práctica clínica.⁵⁷

La infección aguda es uno de los factores de riesgo desencadenantes más frecuentes de la CAD^{46,55,80} y exige atención y tratamiento inmediatos.¹ Además, las intervenciones quirúrgicas, los traumatismos, la deshidratación y la activación resultante del sistema contrarregulador de la glucosa también pueden aumentar las posibilidades de CAD.¹ Las comorbilidades somáticas, como la nefropatía diabética,⁶⁰ la gastroparesia⁵⁵ y la epilepsia,⁸¹ también se mencionan como factores de riesgo. Además, también se debe sopesar con cuidado la medicación para las enfermedades oncológicas con inhibidores del punto de control inmunitario, ya que se ha comprobado que aumentan el riesgo de diabetes tipo 1 y CAD.⁸²

En un estudio europeo en el que se analizaron 3250 personas con diabetes tipo 1 de 16 países europeos, no se encontró asociación entre el consumo de alcohol y la CAD⁸³. Tampoco se encontró asociación en el estudio de Cooper y colegas,⁶³ en el que se obtuvieron tasas similares de ingesta de alcohol o de alcoholismo en personas con reingresos en el hospital por CAD y en personas con solo un ingreso por CAD en el transcurso de 5 años. En otros estudios, el alcoholismo⁴⁶ y el consumo excesivo de alcohol^{60,84} se asociaron a tasas más altas de CAD, por lo que estos factores se deben tener en cuenta en la prevención de la CAD.

El consumo de cocaína se asoció a un riesgo 4,4 veces mayor en comparación con los no consumidores.⁶⁸ En un estudio anterior, también se demostró que los consumidores de cannabis tenían un riesgo 2,5 veces mayor de CAD.⁸⁵ Además, la toxicomanía parece estar asociada al deterioro de la conducta saludable en general, dado que el reingreso a 30 días por cualquier causa, después de un episodio de CAD, fue elevado en pacientes consumidores de drogas.⁶¹

Las características de la atención de la diabetes también parecen estar asociadas al riesgo de CAD.^{37,86} Según los datos del registro, las personas atendidas en centros con menos experiencia o menos especialización en terapia para diabetes tipo 1 (<50 personas con diabetes tipo 1)

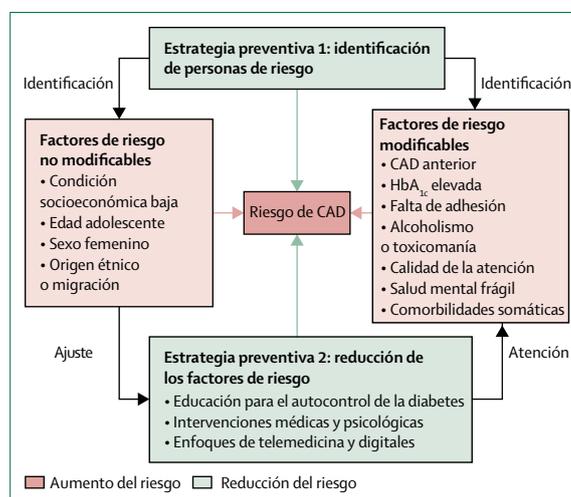


Figura 1: Modelo conceptual de estrategias preventivas para la CAD

Estrategia preventiva I: Los factores de riesgo modificables y no modificables asociados a un mayor riesgo de CAD (flechas rojas) se pueden usar para identificar personas con mayor riesgo de CAD (flechas verdes). Estrategia preventiva II: Las medidas preventivas se deben dirigir a los factores de riesgo modificables para reducir su efecto negativo en el riesgo de CAD (atención). Se puede lograr con la educación para el autocontrol de la diabetes, con intervenciones médicas y psicológicas y con enfoques de telemedicina y digitales. Además, las estrategias preventivas pueden atender directamente el riesgo de CAD. Ajuste: Los factores de riesgo modificables se pueden usar para adaptar las estrategias de prevención a fin de que las intervenciones sean apropiadas según la edad, el sexo, la condición social y la cultura. CAD=cetoacidosis diabética.

tuvieron un riesgo de CAD casi un 42 % mayor.^{37,86} Esta diferencia parece pertinente en particular para pacientes que usan una bomba, ya que Hoshina y colegas⁸⁶ obtuvieron tasas de CAD significativamente mayores entre adultos que usaban bomba en clínicas de menor envergadura que en adultos que recibían terapia con inyecciones de insulina diarias múltiples (MDI). Es menos probable que los niños con diabetes tipo 1 que tuvieron un episodio de CAD concurrieran a una consulta con un endocrinólogo en el lapso de 120 días antes de la CAD.⁸⁷ Además, la buena calidad de atención, como consultas periódicas al endocrinólogo y cuidados continuos, parece ser un factor protector para la CAD, ya que la menor concurrencia a consultas y el escaso contacto con los equipos de atención diabética se asociaron a la CAD recurrente.^{47,55,64} La fragmentación de la atención (es decir, ingreso en el hospital por CAD recurrente en más de un hospital) también fue un factor de riesgo importante asociado con una probabilidad 88 % mayor de tener múltiples episodios de CAD.⁸⁸ Esta evidencia indica que la experiencia diabetológica de las clínicas y el uso del sistema sanitario son factores protectores para la CAD.

En un metanálisis publicado en 1997, se demostró un mayor riesgo de CAD en pacientes que usan una bomba.⁸⁹ No obstante, según datos más recientes del registro, como

	Media de edad, años (SD)	Período de seguimiento	Diseño del estudio	Programa de educación	Ejecución del programa	Resultado relacionado con la CAD	Efecto relacionado con la CAD
Muehlhauser et al. (1987) ⁹³	26 (± 10)	12 meses	Ensayo clínico controlado y aleatorizado	DTTP	Ámbito hospitalario; 5 días	Hospitalización para CAD a partir de los registros de pacientes	Reducción de la cantidad total de episodios de CAD de 16 a 2; reducción de la cantidad de participantes con por lo menos un episodio de CAD de 13 a 2
Tankova et al. (2001) ⁹⁸	34,4 (± 11,2)	12 meses	Ensayo de tipo antes-después	DTTP	Ámbito hospitalario; 5 días	Hospitalización para CAD a partir de los registros de pacientes y entrevista	Reducción de la incidencia de CAD de 0,30 a 0,14 por año-paciente
Lemozy-Cadroy et al. (2002) ⁹⁹	34,6 (± 11,7)	12 meses	Ensayo de tipo antes-después	No especificado	Ámbito hospitalario; 5 días	Hospitalización para CAD a partir de entrevista	Reducción de la incidencia de CAD de 0,13 a 0,02 por año-paciente
Samann et al. (2006) ¹⁰⁰	38 (± 14)	12 meses	Ensayo de tipo antes-después	DTTP	Ámbito hospitalario; 5 días	Hospitalización para CAD a partir de entrevista	Reducción de la incidencia de CAD en personas con dos o más episodios antes de la educación de 3,3 a 0,6 por año-paciente; reducción de la incidencia de CAD en personas con uno o ningún episodio de CAD antes de la educación de 0,06 a 0,03 por año-paciente
Hermanns et al. (2013) ⁹⁵	45,1 (± 13,5)	6 meses	Ensayo clínico controlado y aleatorizado	PRIMAS	Ambulatorio; 12 lecciones (6 semanas)	Cetosis diabética a partir de registros de pacientes y de formularios de informe de casos	Ningún efecto en la cantidad de participantes con por lo menos un episodio de cetosis diabética
Elliott et al. (2014) ⁶²	41,0 (± 13,6)	12 meses	Ensayo de tipo antes-después	DAFNE (adaptación de DTTP)	Ambulatorio	Episodio diagnosticado por el médico con ingreso en el hospital a partir de registros médicos	RR antes versus después de DAFNE: 0,39 (IC del 95 % 0,23-0,65); reducción de la incidencia de CAD de 0,07 a 0,03 por año-paciente; reducción en la cantidad de participantes con por lo menos un episodio de CAD de 41 a 18; reducción en la cantidad de participantes con episodios múltiples de CAD de 11 a 3
Speight et al. (2016) ¹⁰¹	47 (± 14)	12 meses	Ensayo de tipo antes-después	DAFNE austriaco	5 días	Hospitalización para CAD de la base de datos de OzDAFNE	RR reducción después de la participación de 0,70 (IC del 99 % 0,02-0,91); reducción en la cantidad de participantes con por lo menos un episodio de CAD de 20 a 6
Ehrmann et al. (2016) ¹⁰²	43,6 (± 13,6)	6 meses	Ensayo de tipo antes-después	PRIMAS	Ámbito hospitalario; 12 lecciones (3-12 semanas)	Cetosis diabética a partir de registros de pacientes y de formularios de informe de casos	Reducción en la cantidad de participantes con por lo menos un episodio de cetosis diabética de 11 a 5
Ehrmann et al. (2018) ⁹⁰	42,8 (± 14,2)	6 months	Ensayo clínico controlado y aleatorizado	INPUT	Ambulatorio; 12 lecciones (6-12 semanas)	Cetosis diabética a partir de registros de pacientes y de formularios de informe de casos	Reducción en la cantidad de participantes con por lo menos un episodio de cetosis diabética de 13 a 9
Humayun et al. (2018) ¹⁰³	41,3 (± 14,9)	12 meses	Ensayo de tipo antes-después	Educación intensiva de tipo 1 Bournemouth (adaptación de DTTP)	Ambulatorio; 4 semanas	CAD a partir de cuestionarios de pacientes	Reducción no significativa de la incidencia de CAD de 0,06 a 0,03 por año-paciente
Bergis et al. (2013) ⁹⁶	47,2 (± 14,1)	6 meses	Ensayo de tipo antes-después	INPUT	Ambulatorio; 12 lecciones (3-12 semanas)	Cetosis diabética a partir de registros de pacientes y de formularios de informe de casos	Reducción en la cantidad de participantes con por lo menos un episodio de cetosis diabética de 21 a 8

DAFNE=Ajuste de dosis para alimentación normal. CAD=cetoacidosis diabética. DTTP=Programa de tratamiento y enseñanza para diabetes. INPUT=Programa de terapia con bomba de insulina. PRIMAS=Programa de educación y tratamiento de la diabetes para la vida independiente con diabetes tipo 1. RR=riesgo relativo.

Tabla 1: Descripción de los estudios con datos sobre la reducción de la CAD o de la cetosis diabética mediante la educación estructurada para la diabetes

el registro de intercambio sobre diabetes tipo 1 (infusión de insulina subcutánea continua [CSII]: 2 % con CAD en comparación con MDI: 4 % con CAD; $p=0,00239$) o el registro alemán DPV (CSII: 2,21 por cada 100 años-paciente en comparación con MDI: 3,12 por cada 100 años-paciente³⁷), no hubo un mayor riesgo de CAD en pacientes que usan una bomba.⁷⁰ Este avance podría deberse a la evolución en la tecnología de bombas (por ejemplo, alarmas por mal funcionamiento o mayor exactitud de la dosis), a un mayor conocimiento sobre los problemas en el equipo de infusión (por ejemplo, desplazamiento de la cánula, acomodamiento y oclusión) y a las consiguientes educación y capacitación intensivas de pacientes usuarios de bomba sobre la importancia del equipo de infusión de insulina.^{70,90}

Revisión de los factores de riesgo

De acuerdo con los factores de riesgo, la CAD recurrente es frecuente especialmente en la pubertad, en la adolescencia y en la juventud y es más probable que se manifieste en niñas o en mujeres jóvenes. Los antecedentes de desventajas sociales y migración son otros factores de riesgo difíciles o imposibles de modificar. La CAD anterior, la HbA_{1c} elevada, la falta de adhesión, los problemas de salud mental, las comorbilidades somáticas, el alcoholismo o la toxicomanía y la baja calidad en el cuidado de la diabetes son los factores de riesgo modificables principales que se deben atender con medidas preventivas. Sin embargo, no todos los factores de riesgo se analizaron simultáneamente, por lo que es difícil cuantificar el riesgo

independiente asociado a cada uno de estos factores. Se necesita evidencia empírica de estudios futuros de registro para determinar el peso relativo de cada factor. Estos factores se podrían combinar para formar una puntuación de riesgo que permita una mejor cuantificación del riesgo individual de CAD.

En la figura 1, presentamos un modelo conceptual, en el cual la estrategia inicial de atenuación del riesgo podría ser la identificación de subgrupos de personas con diabetes y riesgo alto de CAD evaluando los factores de riesgo sociodemográficos, no modificables y modificables. Si se sabe qué personas tienen mayor riesgo de CAD, se podrían dirigir las medidas preventivas específicas a estos grupos de riesgo. Además, los factores de riesgo no modificables, como menor edad, sexo femenino, antecedentes migratorios y NSB, pueden tener importancia clínica para prevenir la CAD y permitir la identificación de las personas de riesgo. Se podrían usar para adaptar las estrategias de prevención con el fin de que sean apropiadas según la edad, el sexo, la condición social y la cultura. Sin embargo, se debe evaluar con más detalle la eficacia de estas estrategias adaptadas.

Estrategias preventivas para reducir el riesgo de CAD

Un segundo paso para la prevención de la CAD es atender de forma directa los factores de riesgo modificables mediante la educación para el autocontrol de la diabetes y las intervenciones médicas y psicológicas (figura 1).

Una estrategia prometedora para atender varios factores de riesgo modificables de forma simultánea es la educación para el autocontrol de la diabetes, que ha sido eficaz para reducir la HbA_{1c},^{91,92} mejorar la adhesión al tratamiento,^{90,93} mejorar la salud mental^{90,94,95} y aumentar las destrezas para manejar dispositivos tecnológicos, como bombas de insulina o el monitoreo continuo de glucosa correctamente.^{96,97} La educación para el autocontrol de la diabetes también es una herramienta útil para transferir habilidades y conocimientos de prevención de la CAD y es crucial para la atención adecuada de la hiperglucemia idiopática y la cetosis o cetonuria en el domicilio (control en los días de enfermedad).

En nuestra búsqueda bibliográfica sobre el efecto preventivo que tiene la educación para el autocontrol de la diabetes en el riesgo de CAD, identificamos 25 estudios. En 11 de estos estudios, se informó la cantidad de personas que tenían CAD o cetosis diabética o la tasa de episodios de CAD (tabla 1). Primero, analizamos los datos de siete estudios que proporcionaron la cantidad de personas con por lo menos un episodio de CAD o cetosis.^{62,90,93,95,96,101,102,104} Como se observa en la tabla 2, la participación en un programa de educación para el autocontrol redujo sustancialmente la cantidad de personas con algún episodio de

	Educación		Control		OR (IC del 95 %)	CAD o cetosis diabética
	n	N	n	N		
Muehlhauser et al. (1987) ⁹³	2	89	13	93	0,16 (0,04–0,71)	CAD
Elliott et al. (2014) ⁶²	18	864	41	864	0,44 (0,25–0,76)	CAD
Speight et al. (2016) ⁹⁹	6	506	20	506	0,30 (0,12–0,75)	CAD
Hermanns et al. (2013) ⁹⁵	4	75	4	75	1,00 (0,25–4,00)	Cetosis diabética
Ehrmann et al. (2016) ¹⁰⁰	5	212	11	212	0,45 (0,16–1,31)	Cetosis diabética
Ehrmann et al. (2018) ⁹⁰	9	133	13	129	0,67 (0,29–1,57)	Cetosis diabética
Bergis et al. (2019) ⁹⁶	8	168	21	168	0,38 (0,17–0,86)	Cetosis diabética

CAD=Cetoacidosis diabética. n=cantidad de personas con por lo menos un episodio de CAD o cetosis diabética. N=cantidad total de personas.

Tabla 2: Efecto de la educación para la diabetes en la cantidad de personas con episodios de CAD o cetosis diabética

	Educación		Control		Proporción de la tasa de incidencia (IC del 95 %)
	Episodios	Meses-persona	Episodios	Meses-persona	
Muehlhauser et al. (1987) ⁹³	2	1068	16	1116	0,13 (0,03–0,57)
Tankova et al. (2001) ¹⁰¹	28	2412	60	2412	0,47 (0,30–0,73)
Lemozy-Cadroy et al. (2002) ¹⁰³	2	840	10	912	0,22 (0,05–0,99)
Samann et al. (2006) ¹⁰²	340	114 996	878	114 996	0,39 (0,34–0,44)
Elliott et al. (2014) ⁶²	22	10 368	57	10 368	0,39 (0,24–0,63)
Humayun et al. (2018) ¹⁰⁴	4	1704	9	1704	0,44 (0,14–1,44)

CAD=Cetoacidosis diabética.

Tabla 3: Efecto de la educación para la diabetes en la incidencia de episodios de CAD

CAD o cetosis en cuatro de los siete estudios, con razones de probabilidades (OR) de 0,16 a 0,44. Este efecto de la educación para el autocontrol se puede observar solo para la CAD y en un estudio sobre cetosis diabética sola, pero parece ser incluso más pronunciado para la CAD. En un segundo paso, analizamos seis estudios que proporcionaron la cantidad de episodios de CAD.^{62,93,98,99,100,103} La participación en un programa estructurado de educación para la diabetes redujo sustancialmente el riesgo de CAD en cinco de los seis estudios, con proporciones de las tasas de incidencia que oscilan de 0,13 a 0,47 (tabla 3), con lo que se destaca aún más la eficacia de la educación para la diabetes en la reducción del riesgo de CAD.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que solo una pequeña cantidad de la evidencia proviene de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (RCT), comparados con los ensayos de tipo antes-después (tabla 1).

Si la educación para la diabetes parece insuficiente, se puede recurrir a enfoques multidisciplinarios más intensificados, como intervenciones psicológicas y orientación individual, terapia sistémica familiar y conductual, y atención del paciente, a fin de atender la CAD o sus factores de

Para consultar el apéndice, solicitar a info@consultpharma.com.ar

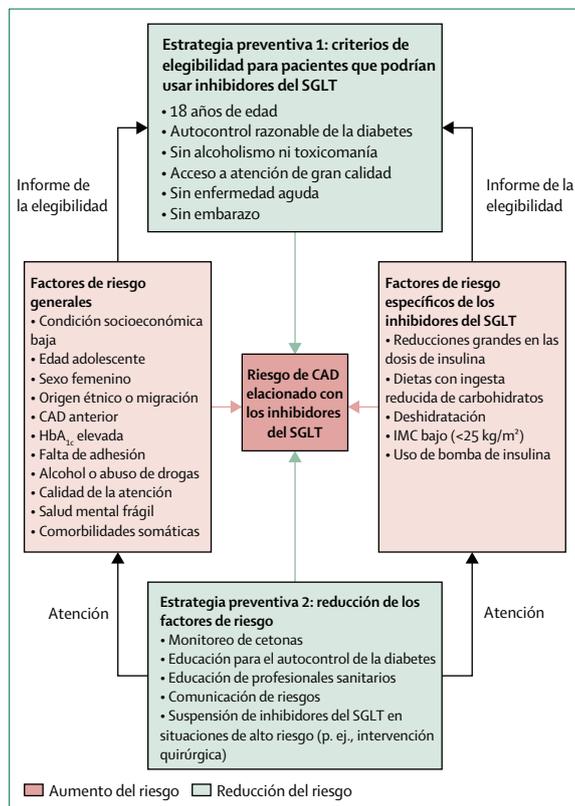


Figura 2: Modelo conceptual de estrategias preventivas para el riesgo de CAD relacionado con los inhibidores del SGLT

Estrategia preventiva I: Los factores de riesgo generales y los factores de riesgo específicos de los inhibidores del SGLT se aplican para identificar la elegibilidad de los pacientes que podrían usar inhibidores del SGLT. Estos factores se pueden usar para identificar personas con mayor riesgo de CAD durante la terapia con inhibidores del SGLT (flechas verdes). Estrategia preventiva II: Las medidas preventivas deben atender los factores generales y los factores de riesgo específicos de los inhibidores del SGLT para reducir su efecto negativo en el riesgo de CAD. CAD=cetoacidosis diabética.

Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Buscamos en PubMed con los siguientes términos: “diabetes tipo 1”, “cetosis”, “cetoacidosis”, “factor de riesgo” y “factores de riesgo” junto con “SGLT” y “cotransportador de sodio y glucosa” (se incluyeron inhibidores SGLT2 y SGLT1 combinados e inhibidores SGLT2). Para revisar el papel de la educación para la diabetes, usamos los términos “educación para el autocontrol” y “educación estructurada” junto con “diabetes tipo 1”, “cetosis” y “cetoacidosis”. No se fijaron criterios sobre la fecha de publicación. Se incluyeron todos los artículos en inglés o alemán publicados antes del 27 de enero de 2020. También controlamos las listas de referencias en artículos pertinentes y en Google Académico para obtener referencias adicionales. Excluimos los estudios en los que se investigaron factores de riesgo para la CAD en la aparición de la diabetes o CAD como factores de riesgo para otras complicaciones.

riesgo.^{32,105–108} Sin duda, para prevenir la CAD, se necesitan intervenciones médicas dirigidas a las causas desencade-

nantes y a los factores de riesgo somáticos de CAD (por ejemplo, infecciones, optimización de la terapia insulínica) o a las comorbilidades psiquiátricas.¹

Existe evidencia observacional de que el monitoreo continuo de la glucosa puede reducir las tasas de CAD en una muestra pediátrica.¹⁰⁹ Los enfoques digitales y de telemedicina ofrecen apoyo psicosocial y contribuyen a la prevención de complicaciones agudas como la CAD.¹¹⁰ La provisión de un servicio de atención telefónica las 24 horas es sumamente importante, ya que ofrece asesoramiento médico cuando hay síntomas de CAD o cuando las concentraciones de cetona o glucosa en sangre son elevadas. Existe evidencia de que los enfoques con este servicio son eficaces para prevenir la CAD.¹⁰⁸

Para la prevención de la CAD, se necesitan intervenciones que atiendan los factores de riesgo modificables para la CAD o el control dirigido de la cetosis o de la CAD directamente. Estas estrategias preventivas se deben ajustar según los factores de riesgo no modificables para que se adapten a las necesidades de estos grupos de riesgo y así aumentar su eficacia para prevenir la CAD. Este enfoque también incluye intervenciones específicas, como el apoyo entre pares y de la comunidad con el fin de detectar poblaciones de alto riesgo, con escaso acceso a la atención médica.¹¹⁰ Sin duda, se necesitan otras investigaciones, también con el diseño de RCT, para seguir explorando estas estrategias preventivas en los grupos de riesgo identificados.

Terapia con inhibidores del SGLT

Los inhibidores del SGLT (inhibidor del SGLT2 e inhibidor doble del SGLT1 y SGLT2) se han convertido en una opción de terapia adyuvante para personas con diabetes tipo 1 en Europa y Japón. Además, los inhibidores del SGLT se usan en indicaciones no autorizadas.^{30,31} Se ha demostrado que estos inhibidores tienen efectos positivos en los criterios de valoración cardiovasculares, en la mortalidad y en la enfermedad renal en personas con diabetes tipo 2.^{111,112} También se han observado reducciones en la HbA_{1c} sin aumentar el riesgo de hipoglucemia y adelgazamiento de entre 2 kg y 4 kg.^{113,114} Como muchas personas con diabetes tipo 1 están afectadas por el síndrome metabólico,³⁹ la incorporación de inhibidores del SGLT en personas con diabetes tipo 1 parece prometedora.²⁸ En la actualidad, hay ocho RCT publicados en personas con diabetes tipo 1, en los que, según la clase y la dosis de inhibidor del SGLT, se demuestran reducciones de la HbA_{1c} de entre 0,25 y 0,54 puntos porcentuales y una reducción promedio del peso de 3,5 kg.²⁶ Sin embargo, en estos RCT, se determinó un riesgo cuadruplicado de CAD con la terapia de inhibidores del SGLT (4,1 en comparación con 1,0 episodios por cada

100 años-persona,^{25,26} aunque este hallazgo difiere para las dosis más bajas comparadas con las más elevadas (apéndice). Este resultado se tradujo a una cantidad general necesaria para perjudicar aproximadamente a 32 personas que reciben inhibidores del SGLT (apéndice). Sin embargo, hay diferencias sustanciales entre las cuatro sustancias investigadas (canagliflozina, dapagliflozina, sotagliflozina y empagliflozina), lo que se evidencia por el amplio rango de la cantidad necesaria para perjudicar de 6 a 69 personas con diabetes tipo 1, según la sustancia y la dosis específicas (apéndice). Además, es difícil comparar las tasas de CAD en estos RCT, ya que se usó una definición diferente de CAD en todos los ensayos, como lo describen Dhataria² y Taylor y colegas.²⁶ Por último, cabe aclarar que, como pauta general, la terapia de inhibidores del SGLT no se debe administrar a pacientes que consumen alcohol en exceso.²⁸

De manera notoria, en el grupo de placebo (1,0 episodio por cada 100 años-persona) y en el grupo de inhibidores del SGLT (4,1 episodios por cada 100 años-persona), la tasa de CAD fue menor que la incidencia observada en los datos de la vida real obtenidos del registro (5,1 episodios por cada 100 años-persona).¹¹ Este hallazgo podría deberse al sesgo en la selección que suele estar en todos los RCT y a las estrategias eficaces de atenuación de riesgos iniciadas por los protocolos del estudio (por ejemplo, educación sobre el riesgo de CAD, provisión gratuita de medidores de cetona y de tiras reactivas para cetona y capacitación de los centros de estudio) en ambos grupos. Sin embargo, en la vida real, es muy probable que estos efectos estén ausentes o se cumplan con menos rigurosidad. Por lo tanto, las tasas de CAD en la vida real podrían ser mayores que las observadas en los RCT.

Identificación de los factores de riesgo de CAD en pacientes que usan inhibidores del SGLT

El factor de riesgo clave para la CAD en pacientes que usan inhibidores del SGLT es la pérdida de hiperglucemia marcada como señal de cetosis o CAD en curso,^{28,116} lo que puede retrasar el reconocimiento de la cetosis o de la CAD. En los RCT, surgieron algunos factores de riesgo adicionales para la CAD en pacientes que usan inhibidores del SGLT (figura 2). Entre ellos, se pueden citar las grandes reducciones en las dosis de insulina (en especial, insulina basal), dietas con menor ingesta de carbohidratos, deshidratación y bajo IMC (<25 kg/m²).^{25,28,117,118} De forma notoria, las tasas de CAD fueron significativamente mayores en pacientes que usan bomba de insulina con inhibidores de SGLT,^{28,117} mientras que, en general, no se observaron tasas elevadas de CAD en pacientes que usan bomba de insulina sin SGLT.^{37,39,70,119} La interrupción del suministro de in-

ulina podría causar una deficiencia de insulina de forma anticipada en pacientes que usan una bomba con inhibidores del SGLT. Las enfermedades y las infecciones también se asociaron a una manifestación más rápida de CAD en pacientes que usaron inhibidores del SGLT.²⁸ Para contar con una descripción adicional de los factores de riesgo para CAD, específicos de los inhibidores del SGLT, consultamos la declaración de consenso de Danne y colegas,²⁸ que orienta sobre el control del riesgo de CAD en pacientes que usan inhibidores del SGLT.

Dados los beneficios metabólicos de los inhibidores del SGLT, por un lado, y el aumento marcado en el riesgo de CAD, por otro, Taylor y colegas²⁶ y Wolfsdorf y Ratner¹¹⁶ sugieren evaluar la proporción individual de riesgo y beneficio antes de usar inhibidores del SGLT en el tratamiento de la diabetes tipo 1.

En general, parece viable que también se apliquen los factores de riesgo no modificables y modificables antes mencionados y descritos en la figura 1, a fin de establecer el riesgo de CAD en pacientes que usan inhibidores del SGLT.^{117,118,120} Junto con los factores de riesgo específicos de los inhibidores del SGLT, estos factores de riesgo generales también podrían servir para determinar la elegibilidad de los pacientes que usan inhibidores del SGLT y para sopesar los beneficios con los riesgos.¹⁸ Del mismo modo, se debe evaluar el uso de inhibidores del SGLT con especial atención en el grupo etario de adolescentes y en aquellos grupos con HbA_{1c} elevada, antecedentes de CAD, problemas de adhesión, uso de bomba de insulina y problemas de salud mental. La identificación de los factores de riesgo de CAD también podría reducir el riesgo de CAD asociado al uso de inhibidores del SGLT (figura 2).

Reducción del riesgo de CAD en pacientes que usan inhibidores del SGLT

Se debe remarcar que el uso de inhibidores del SGLT en los RCT, resumido por Taylor y colegas²⁶, estuvo acompañado de un riesgo alto de CAD, en comparación con el grupo de control, a pesar de los protocolos de educación intensiva y atenuación de riesgos. Estos protocolos probablemente sean menos rigurosos que los que se aplican en la vida real. Por ende, se necesitan otras estrategias preventivas. Además de los factores de riesgo para determinar la elegibilidad del uso de inhibidores del SGLT, una segunda estrategia preventiva es atender estos factores de riesgo. Proporcionamos un modelo conceptual para estas estrategias preventivas en la figura 2. La medida más importante es señalar que, con los inhibidores del SGLT, la CAD también puede aparecer en concentraciones de glucosa normales o moderadamente elevadas y que se debe prestar más atención a los síntomas corporales no específicos (por ejemplo,

letargo, náuseas, vómitos, dolor abdominal y sed).^{25,28} Los pacientes que usan inhibidores del SGLT también deben contar con tiras reactivas para cetona y con el conocimiento y las habilidades para responder ante una prueba de cetona positiva. La educación para el autocontrol de la diabetes puede ser una estrategia prometedora para brindar estas habilidades y conocimientos y para atender los factores de riesgo modificables para la CAD. Por este motivo, la educación para la diabetes se promociona ampliamente y se promueve en los protocolos de atenuación de riesgos.^{25,28} También se debe brindar capacitación a los profesionales sanitarios y se deben emplear estrategias de comunicación de riesgos generales.

Como la calidad y la experiencia de los centros médicos se asociaron al riesgo general de CAD, resulta una medida sensata que solo prescriban inhibidores del SGLT los centros que pudieron brindar la educación necesaria y que tienen experiencia en el tratamiento de personas con diabetes tipo 1.¹⁶ La suspensión de los inhibidores del SGLT en situaciones de alto riesgo, como infección, intervención quirúrgica, traumatismo, deshidratación, ingesta excesiva de alcohol y dieta con bajo contenido de carbohidratos, también es una estrategia preventiva importante para la CAD en pacientes que usan inhibidores del SGLT.^{25,28} No obstante, estas estrategias se basan solo en las declaraciones de consenso,^{25,28} mientras que escasea la evidencia empírica de los estudios con base metodológica sólida sobre los efectos preventivos de estas estrategias, en particular, de la educación estructurada para la diabetes en pacientes que usan inhibidores del SGLT.

Conclusión

La CAD sigue siendo un problema acentuado para las personas con diabetes tipo 1 y ha cobrado aún más importancia con los avances en las opciones de terapia adyuvante sin insulina, como el uso de inhibidores del SGLT. Por lo tanto, se necesitan estrategias preventivas eficaces, como identificar personas de riesgo y aplicar la intervención eficaz para reducir el riesgo de CAD. Con investigadores adicionales de estudios futuros de registro, se podría comprender mejor la importancia relativa de los factores de riesgo y facilitar la cuantificación del riesgo de CAD. Una segunda estrategia preventiva es la educación estructurada para el autocontrol de la diabetes, la orientación y el tratamiento de las comorbilidades. Estas intervenciones deben considerar la edad, el sexo, la cultura y el nivel socioeconómico. Se necesita evidencia de los RCT sobre la eficacia de las estrategias preventivas existentes y nuevas para la CAD. Estas estrategias preventivas también parecen ser adecuadas para personas con diabetes tipo 1 y que reciben terapia con inhibidores del SGLT, a fin de atenuar el riesgo de CAD.

Contribuciones de los autores

DE llevó a cabo la búsqueda bibliográfica, evaluó y resumió los estudios y escribió el manuscrito. BK participó en el resumen de los estudios y revisó el contenido del manuscrito. TR evaluó y resumió los estudios y revisó el contenido del manuscrito. TH revisó el contenido del manuscrito. MA-K revisó el contenido del manuscrito. NH participó en el resumen de los estudios y escribió el manuscrito. Ningún redactor médico participó en esta revisión.

Declaración de intereses

DE recibe subvenciones de Berlin-Chemie, Dexcom, Roche Diabetes Care, Abbott Diabetes Care, AstraZeneca e Ypsomed; honorarios personales de Berlin-Chemie, Dexcom, Roche Diabetes Care, Abbott Diabetes Care y Medtronic; y apoyo no económico de Berlin-Chemie. BK recibe subvenciones de AstraZeneca, Berlin-Chemie, Roche Diabetes Care, Abbott Diabetes Care, AstraZeneca, Dexcom e Ypsomed; y honorarios personales de Berlin-Chemie, Roche Diabetes Care, Novo Nordisk, Medtronic, Ascensia Diabetes Care, Abbott Diabetes Care y Eli Lilly. TR recibe subvenciones, honorarios personales y apoyo no económico de Berlin-Chemie. TH recibe subvenciones de AstraZeneca, Abbott Diabetes Care y Boehringer Ingelheim; y honorarios personales de MSD, AstraZeneca, Roche Diabetes Care, Abbott Diabetes Care, Novo Nordisk, Eli Lilly y Berlin-Chemie. NH recibe subvenciones de AstraZeneca, Berlin-Chemie, Roche Diabetes Care, Abbott Diabetes Care, AstraZeneca, Ypsomed y Dexcom; honorarios personales de Berlin-Chemie, Roche Diabetes Care, Novo Nordisk, Abbott Diabetes Care, Eli Lilly, Ypsomed y Dexcom; y apoyo no económico de Berlin-Chemie. NH y BK reciben apoyo de una subvención educativa de AstraZeneca para un proyecto iniciado por los investigadores sobre la cetoacidosis diabética; no obstante, AstraZeneca no participó en esta revisión. MA-K no declara conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies—ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12: 222–32.
- Dhatariya KK. Defining and characterising diabetic ketoacidosis in adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 155: 107797.
- Dhatariya KK, Umpierrez GE. Guidelines for management of diabetic ketoacidosis: time to revise? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 321–23.
- Wolfsdorf JL, Glaser N, Agus M, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 (suppl 27): 155–77.
- Neu A, Hofer SE, Karges B, Oeverink R, Rosenbauer J, Holl RW. Ketoacidosis at diabetes onset is still frequent in children and adolescents: a multicenter analysis of 14,664 patients from 106 institutions. *Diabetes Care* 2009; 32: 1647–48.
- Dhatariya KK, Nunney I, Higgins K, Sampson MJ, Icceton G. National survey of the management of diabetic ketoacidosis (DKA) in the UK in 2014. *Diabet Med* 2016; 33: 252–60.
- Schober E, Rami B, Waldhoer T. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children in 1989–2008: a population-based analysis. *Diabetologia* 2010; 53: 1057–61.
- Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics* 2014; 133: e938–45.
- Jefferies C, Cutfield SW, Derraik JGB, et al. 15-year incidence of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in children from a regional setting (Auckland, New Zealand). *Sci Rep* 2015; 5: 10358.
- Limenis E, Shulman R, Daneman D. Is the frequency of ketoacidosis at onset of type 1 diabetes a child health indicator that is related to income inequality? *Diabetes Care* 2012; 35: e5.
- Farsani SF, Brodovitz K, Soleymanlou N, Marquard J, Wissinger E, Maiese BA. Incidence and prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) among adults with type 1 diabetes mellitus (T1D): a systematic literature review. *BMJ Open* 2017; 7: e016587.
- Große J, Hornstein H, Manuwald U, Kugler J, Glauche I, Rothe U. Incidence of diabetic ketoacidosis of new-onset type 1 diabetes in children and adolescents in different countries correlates with human development index (HDI): an updated systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Horm Metab Res* 2018; 50: 209–22.
- Benoit SR, Zhang Y, Geiss LS, Gregg EW, Albright A. Trends in diabetic ketoacidosis hospitalizations and in-hospital mortality—United States, 2000–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67: 362–65.
- Karges B, Rosenbauer J, Holterhus PM, et al. Hospital admission for diabetic ketoacidosis or severe hypoglycemia in 31,330 young patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 341–50.

- 15 Icks A, Strassburger K, Baechle C, et al. Frequency and cost of diabetic ketoacidosis in Germany--study in 12,001 paediatric patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013; 121: 58–59.
- 16 Dhatariya KK, Skedgel C, Fordham R. The cost of treating diabetic ketoacidosis in the UK: a national survey of hospital resource use. *Diabet Med* 2017; 34: 1361–66.
- 17 Desai D, Mehta D, Mathias P, Menon G, Schubart UK. Health care utilization and burden of diabetic ketoacidosis in the U.S. over the past decade: a nationwide analysis. *Diabetes Care* 2018; 41: 1631–38.
- 18 Fernando SM, Bagshaw SM, Rochweg B, et al. Comparison of outcomes and costs between adult diabetic ketoacidosis patients admitted to the ICU and step-down unit. *J Crit Care* 2019; 50: 257–61.
- 19 Snorgaard O, Eskildsen P, Vadstrup S, Nerup J. Diabetic ketoacidosis in Denmark: epidemiology, incidence rates, precipitating factors and mortality rates. *J Intern Med* 1989; 226: 223–28.
- 20 Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, et al. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008–2010. *JAMA* 2015; 313: 37–44.
- 21 Gibb FW, Teoh WL, Graham J, Lockman KA. Risk of death following admission to a UK hospital with diabetic ketoacidosis. *Diabetologia* 2016; 59: 2082–87.
- 22 Macfarlane J, Dhatariya K. Incidence of euglycemic diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes in the United Kingdom before the widespread use of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors. *Mayo Clin Proc* 2019; 94: 1909–10.
- 23 Mathieu C, Dandona P, Gillard P, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (the DEPICT-2 study): 24-week results from a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2018; 41: 1938–46.
- 24 Garg SK, Henry RR, Banks P, et al. Effects of sotagliflozin added to insulin in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 2337–48.
- 25 Goldenberg RM, Gilbert JD, Hramiak IM, Woo VC, Zinman B. Sodium-glucose co-transporter inhibitors, their role in type 1 diabetes treatment and a risk mitigation strategy for preventing diabetic ketoacidosis: the STOP DKA protocol. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 2192–202.
- 26 Taylor SI, Blau JE, Rother KI, Beitelshes AL. SGLT2 inhibitors as adjunctive therapy for type 1 diabetes: balancing benefits and risks. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 949–58.
- 27 Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on the association of SGLT-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis. *Endocr Pract* 2016; 22: 753–62.
- 28 Danne T, Garg S, Peters AL, et al. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors. *Diabetes Care* 2019; 42: 1147–54.
- 29 Garg SK, Peters AL, Buse JB, Danne T. Strategy for mitigating DKA risk in patients with type 1 diabetes on adjunctive treatment with SGLT inhibitors: a STICH protocol. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20: 571–75.
- 30 Scavini M, Bertuzzi F, Girelli A, et al. Off-label prescription of SGLT-2 inhibitors to patients with type 1 diabetes: an online survey of diabetes specialists in Italy. *Acta Diabetol* 2019; 56: 1235–38.
- 31 Fadini GP, Bonora BM, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA adverse event reporting system. *Diabetologia* 2017; 60: 1385–89.
- 32 Garrett CJ, Choudhary P, Amiel SA, Fonagy P, Ismail K. Recurrent diabetic ketoacidosis and a brief history of brittle diabetes research: contemporary and past evidence in diabetic ketoacidosis research including mortality, mental health and prevention. *Diabet Med* 2019; 36: 1329–35.
- 33 Li J, Yang D, Yan J, et al. Secondary diabetic ketoacidosis and severe hypoglycaemia in patients with established type 1 diabetes mellitus in China: a multicentre registration study. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30: 497–504.
- 34 Yan JW, Hamelin AL, Gushulak KM, Van Aarsen K, Columbus MP, Stiell IG. Hyperglycemia in young adults with types 1 and 2 diabetes seen in the emergency department: a health records review. *Can J Diabetes* 2018; 42: 296–301.e5.
- 35 Everett E, Mathioudakis NN. Association of socioeconomic status and DKA readmission in adults with type 1 diabetes: analysis of the US National Readmission Database. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2019; 7: e000621.
- 36 Govan L, Maietti E, Torsney B, et al. The effect of deprivation and HbA1c on admission to hospital for diabetic ketoacidosis in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2012; 55: 2356–60.
- 37 Kalscheuer H, Seuffert J, Lanzinger S, et al. Event rates and risk factors for the development of diabetic ketoacidosis in adult patients with type 1 diabetes: analysis from the DPV registry based on 46,966 patients. *Diabetes Care* 2019; 42: e34–36.
- 38 Weinstock RS, Xing D, Maahs DM, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes: results from the T1D exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3411–19.
- 39 Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther* 2019; 21: 66–72.
- 40 Fritsch M, Rosenbauer J, Schober E, et al. Predictors of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes. Experience from a large multicentre database. *Pediatr Diabetes* 2011; 12: 307–12.
- 41 Ampt A, van Gemert T, Craig ME, Donaghue KC, Lain SB, Nassar N. Using population data to understand the epidemiology and risk factors for diabetic ketoacidosis in Australian children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2019; 20: 901–08.
- 42 Everett E, Mathioudakis N. Association of area deprivation and diabetic ketoacidosis readmissions: comparative risk analysis of adults vs children with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 3473–80.
- 43 Skinner TC. Recurrent diabetic ketoacidosis: causes, prevention and management. *Horm Res Paediatr* 2002; 57 (suppl 1): 78–80.
- 44 Lindner LME, Rathmann W, Rosenbauer J. Inequalities in glycaemic control, hypoglycaemia and diabetic ketoacidosis according to socio-economic status and area-level deprivation in type 1 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabet Med* 2018; 35: 12–32.
- 45 Lindner LME, Gontscharuk V, Bachle C, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis in young persons with preschool onset of type 1 diabetes mellitus: an analysis of three nationwide population-based surveys. *Pediatr Diabetes* 2018; 19: 713–20.
- 46 Randall L, Begovic J, Hudson M, et al. Recurrent diabetic ketoacidosis in inner-city minority patients: behavioral, socioeconomic, and psychosocial factors. *Diabetes Care* 2011; 34: 1891–96.
- 47 Sayed MH, Hegazi MA, Abdulwahed K, et al. Risk factors and predictors of uncontrolled hyperglycemia and diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in Jeddah, western Saudi Arabia. *J Diabetes* 2017; 9: 190–99.
- 48 Keenan HT, Foster CM, Bratton SL. Social factors associated with prolonged hospitalization among diabetic children. *Pediatrics* 2002; 109: 40–44.
- 49 Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA* 2002; 287: 2511–18.
- 50 Semenkovich K, Berlin KS, Ankney RL, et al. Predictors of diabetic ketoacidosis hospitalizations and hemoglobin A1c among youth with type 1 diabetes. *Health Psychol* 2019; 38: 577–85.
- 51 Lievre M, Marre M, Robert JJ, et al. Cross-sectional study of care, socio-economic status and complications in young French patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2005; 31: 41–46.
- 52 Otieno CF, Kayima JK, Omonge EO, Oyoo GO. Diabetic ketoacidosis: risk factors, mechanisms and management strategies in sub-Saharan Africa: a review. *East Afr Med J* 2005; 82 (suppl 12): 197–203.
- 53 Shulman R, Luo J, Shah BR. Mental health visits and low socio-economic status in adolescence are associated with complications of type 1 diabetes in early adulthood: a population-based cohort study. *Diabet Med* 2018; 35: 920–28.
- 54 Maahs DM, Hermann JM, Holman N, et al. Rates of diabetic ketoacidosis: international comparison with 49,859 pediatric patients with type 1 diabetes from England, Wales, the U.S., Austria, and Germany. *Diabetes Care* 2015; 38: 1876–82.
- 55 Wright J, Ruck K, Rabbitts R, et al. Diabetic ketoacidosis (DKA) in Birmingham, UK, 2000–2009: an evaluation of risk factors for recurrence and mortality. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2009; 9: 278–82.
- 56 Snoek FJ, Bremmer MA, Hermann N. Constructs of depression and distress in diabetes: time for an appraisal. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 450–60.
- 57 Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, Gonzalez JS, Hood K, Peyrot M. Psychosocial care for people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016; 39: 2126–40.
- 58 Barski L, Eshkoli T, Brandstaetter E, Jotkowitz A. Euglycemic diabetic ketoacidosis. *Eur J Intern Med* 2019; 63: 9–14.
- 59 Rosenbloom AL. The management of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Ther* 2010; 1: 103–20.
- 60 Thomas M, Harjutsalo V, Feodoroff M, Forsblom C, Gordin D, Groop PH. The long-term incidence of hospitalization for ketoacidosis in adults with established T1D—a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 231–241.

- 61 Hurtado CR, Lemor A, Vallejo F, et al. Causes and predictors for 30-day re-admissions in adult patients with diabetic ketoacidosis in the United States: a nationwide analysis, 2010–2014. *Endocr Pract* 2019; 25: 242–53.
- 62 Elliott J, Jacques RM, Kruger J, et al. Substantial reductions in the number of diabetic ketoacidosis and severe hypoglycaemia episodes requiring emergency treatment lead to reduced costs after structured education in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2014; 31: 847–53.
- 63 Cooper H, Tekiteki A, Khanolkar M, Braatvedt G. Risk factors for recurrent admissions with diabetic ketoacidosis: a case-control observational study. *Diabet Med* 2016; 33: 523–28.
- 64 Gupta A, Taylor F, O'Sullivan T, Simmons D. Characteristics of young adults with multiple episodes of diabetic ketoacidosis. *Intern Med J* 2019; 49: 911–14.
- 65 Al-Hayek AA, Robert AA, Braham RB, Turki AS, Al-Sabaan FS. Frequency and associated risk factors of recurrent diabetic ketoacidosis among Saudi adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Saudi Med J* 2015; 36: 216–20.
- 66 Butalia S, Johnson JA, Ghali WA, Rabi DM. Clinical and socio-demographic factors associated with diabetic ketoacidosis hospitalization in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2013; 30: 567–73.
- 67 Del Degan S, Dube F, Gagnon C, Boulet G. Risk factors for recurrent diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes. *Can J Diabetes* 2019; 43: 472–76.e1.
- 68 Nyenwe EA, Loganathan RS, Blum S, et al. Active use of cocaine: an independent risk factor for recurrent diabetic ketoacidosis in a city hospital. *Endocr Pract* 2007; 13: 22–29.
- 69 Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29: 1150–59.
- 70 Realsen J, Goettle H, Chase HP. Morbidity and mortality of diabetic ketoacidosis with and without insulin pump care. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 1149–54.
- 71 Jefferies CA, Nakhla M, Derraik JGB, Gunn AJ, Daneman D, Cutfield WS. Preventing diabetic ketoacidosis. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62: 857–71.
- 72 Racicka E, Brynska A. Eating disorders in children and adolescents with type 1 and type 2 diabetes: prevalence, risk factors, warning signs. *Psychiatr Pol* 2015; 49: 1017–24.
- 73 Trief PM, Xing D, Foster NC, et al. Depression in adults in the T1D exchange clinic registry. *Diabetes Care* 2014; 37: 1563–72.
- 74 Goueslard K, Petit JM, Cottenet J, Chauvet-Gelinier JC, Jollant F, Quantin C. Increased risk of rehospitalization for acute diabetes complications and suicide attempts in patients with type 1 diabetes and comorbid schizophrenia. *Diabetes Care* 2018; 41: 2316–21.
- 75 Galler A, Bollow E, Meusers M, et al. Comparison of glycemic and metabolic control in youth with type 1 diabetes with and without antipsychotic medication: analysis from the nationwide German/ Austrian Diabetes Survey (DPV). *Diabetes Care* 2015; 38: 1051–57.
- 76 Holt RIG. Association between antipsychotic medication use and diabetes. *Curr Diab Rep* 2019; 19: 96.
- 77 Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA, et al. Depression and diabetes treatment nonadherence: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008; 31: 2398–403.
- 78 Fisher L, Glasgow RE, Strycker LA. The relationship between diabetes distress and clinical depression with glycemic control among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 1034–36.
- 79 Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, De Groot M, Carney RM, Clouse RE. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* 2000; 23: 934–42.
- 80 Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1335–43.
- 81 Schober E, Otto KP, Dost A, Jorch N, Holl R. Association of epilepsy and type 1 diabetes mellitus in children and adolescents: is there an increased risk for diabetic ketoacidosis? *J Pediatr* 2012; 160: 662–66.e1.
- 82 Wright JJ, Salem JE, Johnson DB, et al. Increased reporting of immune checkpoint inhibitor-associated diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41: e150–51.
- 83 Beulens JW, Kruidhof JS, Grobbee DE, Chaturvedi N, Fuller JH, Soedamah-Muthu SS. Alcohol consumption and risk of microvascular complications in type 1 diabetes patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2008; 51: 1631–38.
- 84 Hermann JM, Meusers M, Bachran R, et al. Self-reported regular alcohol consumption in adolescents and emerging adults with type 1 diabetes: a neglected risk factor for diabetic ketoacidosis? Multicenter analysis of 29 630 patients from the DPV registry. *Pediatr Diabetes* 2017; 18: 817–23.
- 85 Kinney GL, Akturk HK, Taylor DD, Foster NC, Shah VN. Cannabis use is associated with increased risk for diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes: findings from the T1D exchange clinic registry. *Diabetes Care* 2019; 43: 247–49.
- 86 Hoshina S, Andersen GS, Jorgensen ME, Ridderstrale M, Vistisen D, Andersen HU. Treatment modality-dependent risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes: Danish adult diabetes database study. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20: 229–34.
- 87 Crossen SS, Wilson DM, Saynina O, Sanders LM. Outpatient care preceding hospitalization for diabetic ketoacidosis. *Pediatrics* 2016; 137(6): e20153497.
- 88 Mays JA, Jackson KL, Derby TA, et al. An evaluation of recurrent diabetic ketoacidosis, fragmentation of care, and mortality across Chicago, Illinois. *Diabetes Care* 2016; 39: 1671–76.
- 89 Egger M, Davey Smith G, Stettler C, Diem P. Risk of adverse effects of intensified treatment in insulin-dependent diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med* 1997; 14: 919–28.
- 90 Ehrmann D, Kulzer B, Schipfer M, Lippmann-Grob B, Haak T, Hermanns N. Efficacy of an education program for people with diabetes and insulin pump treatment (INPUT): results from a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2018; 41: 2453–62.
- 91 Chatterjee S, Davies MJ, Heller S, Speight J, Snoek FJ, Khunti K. Diabetes structured self-management education programmes: a narrative review and current innovations. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 130–42.
- 92 Pillay J, Armstrong MJ, Butalia S, et al. Behavioral programs for type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163: 836–47.
- 93 Muehlhauser I, Bruckner I, Berger M, et al. Evaluation of an intensified insulin treatment and teaching programme as routine management of type 1 (insulin-dependent) diabetes. The Bucharest- Dusseldorf Study. *Diabetologia* 1987; 30: 681–90.
- 94 DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325: 746.
- 95 Hermanns N, Kulzer B, Ehrmann D, Bergis-Jurgan N, Haak T. The effect of a diabetes education programme (PRIMAS) for people with type 1 diabetes: results of a randomized trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 102: 149–57.
- 96 Bergis D, Ehrmann D, Albrecht C, Haak T, Kulzer B, Hermanns N. Comparison of the efficacy of an education program for people with diabetes and insulin pump treatment (INPUT) in a randomized controlled trial setting and the effectiveness in a routine care setting: results of a comparative effectiveness study. *Patient Educ Couns* 2019; 102: 1868–74.
- 97 Hermanns N, Ehrmann D, Schipfer M, Kroger J, Haak T, Kulzer B. The impact of a structured education and treatment programme (FLASH) for people with diabetes using a flash sensor-based glucose monitoring system: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 150: 111–21.
- 98 Tankova T, Dakovska G, Koev D. Education of diabetic patients—a one year experience. *Patient Educ Couns* 2001; 43: 139–45.
- 99 Lemozy-Cadroy S, Gourdy P, et al. Intensified treatment of type 1 diabetes: prospective evaluation at one year of a therapeutic patient education programme. *Diabetes Metab* 2002; 28: 287–94.
- 100 Samann A, Muehlhauser I, Bender R, Hunger-Dathe W, Kloos C, Muller UA. Flexible intensive insulin therapy in adults with type 1 diabetes and high risk for severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 2006; 29: 2196–99.
- 101 Speight J, Holmes-Truscott E, Harvey DM, et al. Structured type 1 diabetes education delivered in routine care in Australia reduces diabetes-related emergencies and severe diabetes-related distress: the OzDAFNE program. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 112: 65–72.
- 102 Ehrmann D, Bergis-Jurgan N, Haak T, Kulzer B, Hermanns N. Comparison of the efficacy of a diabetes education programme for type 1 diabetes (PRIMAS) in a randomised controlled trial setting and the effectiveness in a routine care setting: results of a comparative effectiveness study. *PLoS One* 2016; 11: e0147581.
- 103 Humayun MA, Jenkins E, Knott J, et al. Intensive structured education for type 1 diabetes management using BERTIE: long-term follow-up to assess impact on glycaemic control and quality of life indices. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 143: 275–81.
- 104 Kulzer B, Ehrmann D, Albrecht C, Haak T, Hermanns N. Incidence and risk as well as protective factors regarding diabetic ketosis in people with type 1 diabetes: a secondary analysis of the PRIMAS and INPUT studies. *Diabetologia* 2019; 62 (suppl 1): S293.
- 105 Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with diabetes mellitus and depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD008381.

- 106 Wong-Rieger D, Rieger FP. Health coaching in diabetes: empowering patients to self-manage. *Can J Diabetes* 2013; 37: 41–44.
- 107 Ellis D, Naar-King S, Templin T, et al. Multisystemic therapy for adolescents with poorly controlled type 1 diabetes: reduced diabetic ketoacidosis admissions and related costs over 24 months. *Diabetes Care* 2008; 31: 1746–47.
- 108 Farrell K, Fernandez R, Salamonson Y, Griffiths R, Holmes-Walker DJ. Health outcomes for youth with type 1 diabetes at 18 months and 30 months post transition from pediatric to adult care. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 139: 163–69.
- 109 Tauschmann M, Hermann JM, Freiberg C, et al. Reduction in diabetic ketoacidosis and severe hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes during the first year of continuous glucose monitoring: a multicenter analysis of 3,553 subjects from the DPV registry. *Diabetes Care* 2020; published online Jan 22. DOI:10.2337/dc19-1358.
- 110 Prahalad P, Tanenbaum M, Hood K, Maahs D. Diabetes technology: improving care, improving patient-reported outcomes and preventing complications in young people with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2018; 35: 419–29.
- 111 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28.
- 112 Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–57.
- 113 Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res* 2015; 12: 90–100.
- 114 Shyangdan DS, Uthman OA, Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2016; 6: e009417.
- 115 Nathan DM. The diabetes control and complications trial/ epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014; 37: 9–16.
- 116 Wolfsdorf JI, Ratner RE. SGLT inhibitors for type 1 diabetes: proceed with extreme caution. *Diabetes Care* 2019; 42: 991–93.
- 117 Boeder S, Edelman SV. Sodium-glucose co-transporter inhibitors as adjunctive treatment to insulin in type 1 diabetes: a review of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21 (suppl 2): 62–77.
- 118 Musso G, Gambino R, Cassader M, Paschetta E. Efficacy and safety of dual SGLT 1/2 inhibitor sotagliflozin in type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2019; 365: l1328.
- 119 Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, et al. Association of insulin pump therapy vs insulin injection therapy with severe hypoglycemia, ketoacidosis, and glycemic control among children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *JAMA* 2017; 318: 1358–66.
- 120 Yang Y, Pan H, Wang B, Chen S, Zhu H. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in patients with type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med Sci J* 2017; 32: 22–27.

© 2020 Elsevier Ltd. Todos los derechos reservados.

*El mayor centro de
desarrollo sanitario y científico
del Nordeste Argentino.*



INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA DE CORRIENTES
FUNDACION CARDIOLOGICA CORRENTINA

Bolívar 1334 | 3400 Corrientes | 0379 4410000 | www.funcacorr.org.ar



Cursos de la Sociedad Argentina de Diabetes

- CURSO DE ESPECIALIZADOS EN DIABETOLOGÍA
- CURSO OFICIAL DE TECNOLOGÍA APLICADA AL CONTROL Y TRATAMIENTO DE LA DIABETES
- CAPACITACIÓN EN DIABETES PARA MÉDICOS DEL PRIMER CONTACTO CON LAS PERSONAS CON DIABETES
- EDUCADOR CERTIFICADO EN DIABETES
- CAPACITACIÓN EN DIABETES PARA ENFERMEROS
 - BIOQUÍMICA DE LA DIABETES
 - DE LA OBESIDAD A LA DIABETES
- DIETOTERAPIA EN PACIENTES DIABÉTICOS
- CURSO DE CAPACITACIÓN EN PIE DIABÉTICO

Cursos online:

- DE LA OBESIDAD A LA DIABETES
- DIABETES Y EMBARAZO

Organiza:



Para inscripciones o mayor información:

Sociedad Argentina de Diabetes

Paraguay 1307, piso 8º ofic. 74 (C1057AAU)

Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Tel./fax: (5411) 4816-2838/4815-1379.

E-mail: sad@fibertel.com.ar

Sitio web: www.diabetes.org.ar