TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

"GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN PACIENTES CON FALLA CARDIACA EN EL TERCER NIVEL DE ATENCIÓN"

Tesis para optar el título profesional de:

MÉDICO CIRUJANO

Presentado por:

Measse Carolina Quispe Pacheco (0000-0002-7922-4810)

Valeria Maria Praeli Meza (0000-0003-1445-4305)

Asesor:

Isabel Angelica Pinedo Torres (0000-0003-4618-5103)

Lima – Perú

2024

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

ACTA DE SUSTENTACIÓN

Lima, 31 de agosto de 2023.

Los integrantes del Jurado de tesis:

Presidente: Méd. Esp. Luis Enrique García Villavicencio
Miembro 1: Mg. Jorge Giusepi Huaringa Marcelo
Miembro 2: Méd. Esp. Jacsel Suarez Rojas

Se reúnen para evaluar la tesis titulada:
"GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN PACIENTES CON FALLA CARDIACA EN EL TERCER NIVEL DE ATENCIÓN"
Presentada por
Measee Carolina Quispe Pacheco y Valeria Praeli Meza
Para optar por el Título de Médicas Cirujanas

Con la asesoría de: Méd. Esp. Isabel Angélica Pinedo Torres

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado su desempeño en la sustentación, concluyen de manera unánime (x) por mayoría simple ( ) calificar a:

Tesista: Measee Carolina Quispe Pacheco			Nota (en letras): Diecisiete (17)
Aprobado ()	Aprobado - Muy buena (x)	Aprobado - Sobresaliente ( )	Desaprobado ()
Tesista: Valeria Praeli Meza			Nota (en letras): Diecisiete (17)
Aprobado ()	Aprobado - Muy buena (x)	Aprobado - Sobresaliente ( )	Desaprobado ()

Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



_____
Méd. Esp. Luis Enrique García Villavicencio
Presidente del Jurado



_____
Méd. Esp. Isabel Angélica Pinedo Torres
Asesora



_____
Mg. Jorge Giusepi Huaringa Marcelo
Miembro 1



_____
Méd. Esp. Jacsel Suarez Rojas
Miembro 2

ANEXO: FORMATO DE DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD DE CONTENIDO DE INFORME FINAL DE TESIS O TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD DE CONTENIDO DE INFORME FINAL DE TESIS / TRABAJO DE INVESTIGACIÓN[1]

Lima, 07 de Enero del 2024

Señor,
Carlos Zavalaga Reyes

Director General de Investigación, Desarrollo e Innovación
Universidad Científica del Sur
Presente. –

De nuestra consideración,

Yo: Measee Carolina Quispe Pacheco, Valeria María Preali Meza, estudiante de la carrera de Medicina Humana de la Universidad Científica del Sur, en conjunto con la asesora de tesis Isabel Pinedo Torres y co - investigadora Claudia Gutiérrez Ortiz, declaramos que este informe final de tesis/trabajo de investigación titulado: "GUIA DE PRACTICA CLINICA PARA EL MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN PACIENTES CON FALLA CARDIACA", sustentado para obtener el título/grado de Médico Cirujano es original.

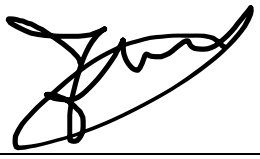
Es decir, no contiene plagio parcial ni total, cuando se utilizó información de fuentes externas se reconoció la autoría mediante la adecuada citación y los resultados obtenidos son producto entero de mi (nuestra) investigación y no han sido falseados ni fabricados. Todo esto en cumplimiento del Código de ética en la investigación, Reglamento del Comité de Integridad Científica, Reglamento de Propiedad Intelectual, Normas y procedimientos de los trabajos de investigación para la obtención de títulos profesionales y grados académicos [2], que afirmamos conocer en su totalidad.

Por ello, en caso de identificarse alguna situación de plagio, falsificación o fabricación de resultados, nos allanamos al proceso de investigación que establezca la Universidad y las posibles sanciones que pudieran surgir.

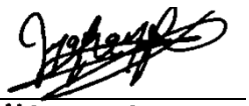
Firmamos en conformidad con lo declarado,



Firma tesista
DNI: 72702903



Firma del asesor de tesis
DNI: 42945898



Firma tesista
DNI: 75527947



Firma del co - investigadora
DNI: 47111105

[1] En conformidad con la Resolución del Consejo Directivo N° 084-2022-SUNEDU/CD
[2] Los documentos están en: https://investigacion.cientifica.edu.pe/reglamentos/

INFORME DE REVISIÓN DE ORIGINALIDAD

Título del documento evaluado. Guía de práctica clínica para el manejo farmacológico de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en pacientes con falla cardiaca en el tercer nivel de atención

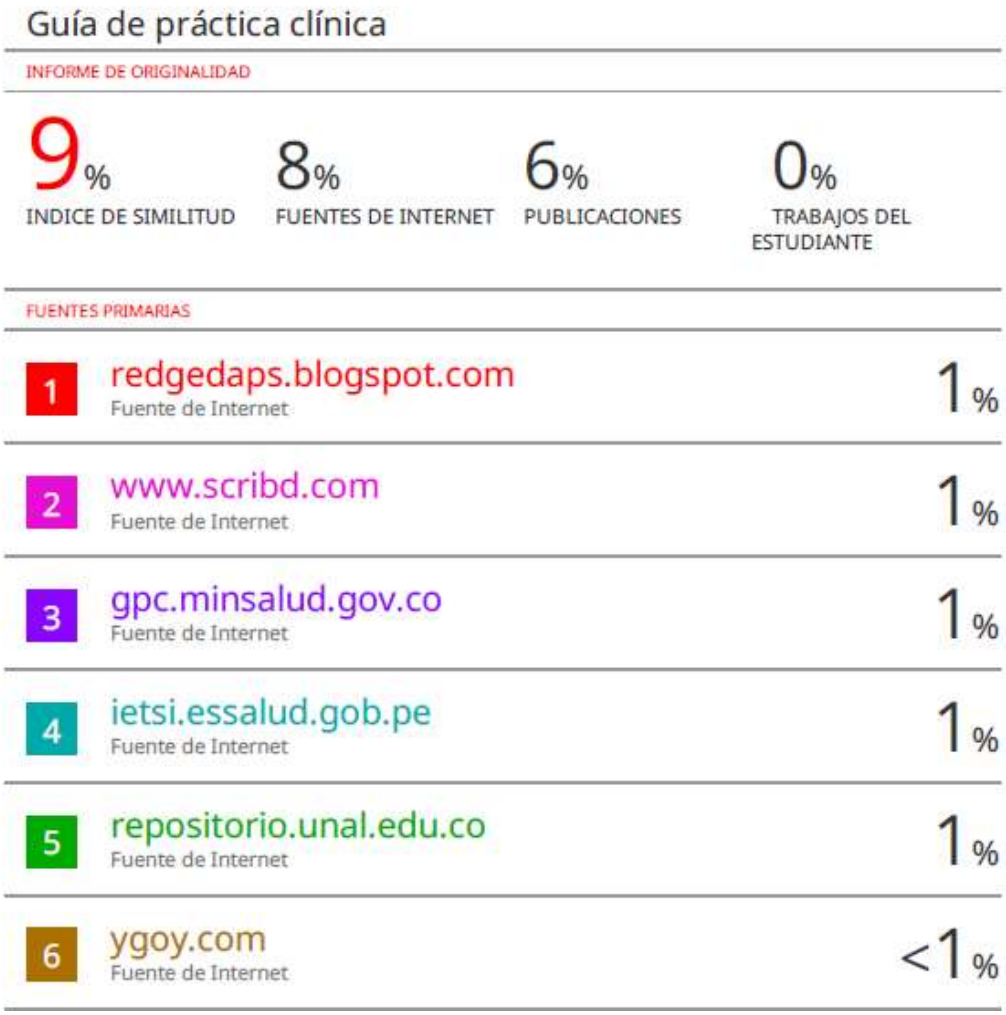
Autores. Measee Carolina Quispe Pacheco; Valeria Maria Praeli Meza.

Mecanismo de revisión de originalidad. Evaluación con Turnitin (ID 2272653336).

Resultado de la evaluación. 9%

Revisado por. Magaly Kelly Guerrero Huaracallo.

Comentarios sobre la revisión. Filtros usados: excluir fuentes de menos de 15 palabras, se excluyeron citas.



TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

RESUMEN:

Objetivo: Emitir recomendaciones para el manejo de la diabetes en pacientes con falla cardiaca, contextualizadas al Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (HNDAC) del Callao, Perú. Material y métodos: Se buscó sistemáticamente las GPC publicadas en los últimos 3 años en bases de datos, repositorios y organismos elaboradores. Se seleccionó aquellas que alcancen un puntaje >60% en la evaluación global con el instrumento AGREE-II. De cada guía se extrajeron las recomendaciones con sus respectivas preguntas clínicas. La aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones al contexto del HNDAC fueron evaluadas por médicos especialistas mediante la matriz ADAPTE. La dirección del HNDAC emitió una resolución directoral de la GPC con la versión final del documento. Resultados: De 26 GPC, 3 cumplieron requisitos: Diabetes Canadá 2018, SIGN 2017 y ESC/EASD 2019. Se adoptaron 9 recomendaciones. Los Inhibidores SGLT-2 fueron de primera elección, luego los GLP-1 e inhibidores DPP4, por último, insulina y metformina. Tanto tiazolidinedionas, saxagliptinas y sulfonilureas están contraindicadas. Conclusiones: Mediante un proceso de adopción y contextualización, se elaboró una GPC para el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con falla cardiaca.

Palabras Clave: Guías de práctica clínica; diabetes mellitus; falla cardiaca; AGREE II (Fuente: DeCS-BIREME)

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

ABSTRACT

Objetive: To issue contextualized recommendations for the management of type 2 diabetes mellitus in patients with heart failure. Materials and methods: GPC published in the last 3 years were systematically searched in databases, repositories, and guideline development organizations. Those that achieve a score >60% in the overall evaluation with the AGREE-II instrument were selected. From each guide, the recommendations with their respective clinical question were extracted. The acceptability and applicability of the recommendations to the Peruvian context were evaluated by medical specialists from different institutions in the country (MINSA, EsSalud and armed forces) using the ADAPTE matrix. The final version of the document was approved by a directorial resolution in the "Daniel Alcides Carrión" National Hospital. Results: Of 26 GPC, 3 met the requirements: Diabetes Canada 2018, SIGN 2017 and ESC/EASD 2019. Nine recommendations were adopted. SGLT-2 inhibitors were first choice in treatment, then GLP-1 and DPP4 inhibitors, finally insulin and metformin. Both thiazolidinedions, saxagliptins and sulfonylureas are contraindicated. Conclusions: Through a process of adoption and contextualization, a GPC was developed for the management of type 2 diabetes mellitus in patients with heart failure.

Keywords: Clinical practice guidelines; diabetes mellitus; heart failure; AGREE II. (Source: DeCS-BIREME).

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

INTRODUCCIÓN

La falla cardiaca (FC) es un síndrome donde se altera la estructura o función del corazón, provocando una disfunción (1) en la eyección o llenado ventricular . La esperanza de vida a 1 y 5 años es de 87%, y 57% respectivamente, siendo la edad al (2) diagnóstico un factor asociado a mal pronóstico . La tasa de mortalidad a 5 años es de 75%, independientemente de su (3) fracción de eyección . En Perú, se ha reportado que estos (4) pacientes presentan una baja calidad de vida . La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la FC ocurren concomitantemente, y cada una aumenta el riesgo de la otra (1) (5) de manera independiente . Al respecto, Ultrera y col. reportaron una frecuencia de 57,6% de FC en pacientes con DM2 de un servicio de medicina interna en México durante el año 2012. En Perú, en un hospital de tercer nivel se calculó (6) una prevalencia de FC en pacientes con DM2 de 29.2% . Los mecanismos implicados son múltiples; la hiperglicemia, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia llevan a un mayor riesgo de enfermedad coronaria. Así también la hipertrofia miocárdica, la formación de productos de glicación avanzada, la activación del sistema renina-angiotensinaaldosterona y la disfunción autonómica promueven la cardiomiopatía diabética . Los pacientes con DM2 y FC pueden cursar con disfunciones hepáticas y renales que dificultan la adecuada (8) farmacocinética de ciertos medicamentos . Por ello, se recomienda suspender algunos hipoglucemiantes orales cuando la depuración de creatinina del paciente es menor de (1) 60% o en el caso de la falla hepática . En este contexto, nuestro objetivo fue adoptar las recomendaciones de las guías de práctica de clínica (GPC) de adecuada calidad metodológica para el manejo farmacológico de la DM2 en pacientes con FC, mediante un proceso de validación y contextualización de recomendaciones al Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (HNDAC) del Callao, Perú.

METODOLOGÍA

Se realizó una GPC adoptando las recomendaciones de GPC publicadas. Se siguieron los lineamientos del documento técnico para la elaboración de GPC del Ministerio de salud (9) (MINSA) peruano , la lista de procedimientos está descrita detalladamente en la versión in extenso de este documento, disponible en la página web del HNDAC como

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

RD N°172-2021 (h t t p s : / / w w w . h n d a c . g o b . p e / w p - content/uploads/files/dirección-general/RD-172-2021-DG HN DAC.pdf).

Conformación del grupo elaborador y priorización del tópico de la GPC

La Dirección General del HNDAC y su Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación (OADI) conformó un Grupo Elaborador de la Guía (GEG) que incluyó 2 médicos endocrinólogos con experiencia en elaboración de GPC (1 interno y 1 externo) y 3 metodólogos (1 interno y 2 externos). La lista completa de integrantes y sus filiaciones se encuentra disponible en el material suplementario 1.

Búsqueda sistemática de GPC

En octubre del 2020 se realizó una búsqueda de GPC en 26 portales web (bases de datos, organismos elaboradores y recopiladores), cuya lista completa está disponible en el material suplementario 2. La estrategia de búsqueda incluyó términos relacionados con "Heart" failure", "diabetes mellitus" y "guidelines".

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron todas las GPC, definidas como documentos que cumplen con los siguientes criterios: a) que incluya recomendaciones para el manejo de la DM2 en adultos con FC; b) su publicación haya sido en los últimos 3 años aproximadamente (enero 2017 – mayo 2020); c) el texto completo estuviera disponible en cualquier idioma; y d) la evidencia para orientar sus recomendaciones fuera tomada (10) de revisiones sistemáticas . Se excluyeron aquellas GPC con recomendaciones dirigidas a otros tipos específicos de diabetes mellitus como tipo 1 o gestacional. En base a estos criterios los documentos fueron seleccionados en dos etapas de tamizaje (primero en base al título y al resumen, y posteriormente a texto completo). Ambas etapas fueron realizadas por dos metodólogos de manera independiente y cuando no se llegó a un consenso un tercer metodólogo intervino como dirimente.

Evaluación de calidad de las GPC

Las GPC preseleccionadas fueron valoradas de forma independiente por 4 autores (dos expertos clínicos y dos metodólogos) utilizando el instrumento Appraisal of Guidelines Research & Evaluation – Evaluación de Guías de (11) Práctica Clínica (AGREE – II) .

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

Este consta de 23 ítems distribuidos en seis dominios (alcance y propósito, participación de las partes interesadas, rigor del desarrollo, claridad y presentación, aplicabilidad e independencia editorial) seguidos de 2 ítems de puntuación global. Cada apartado fue valorado con un puntaje de 1 a 7 (desde "muy en desacuerdo" a "muy de acuerdo"). Cuando se encontró una diferencia de dos o más puntos en algún ítem, se discutió hasta llegar al consenso, y un tercer investigador participó como dirimente cuando fue necesario. Por último, se siguió la directriz del instrumento AGREE-II para calcular las (11) puntuaciones de cada dominio . Aquellas GPC con un puntaje en la evaluación global superior al 60% fueron consideradas con una calidad metodológica adecuada y fueron incluidas en el proceso de adopción.

Selección de las preguntas clínicas y recomendaciones

Se seleccionaron las recomendaciones enfocadas al manejo hipoglicemiante de la DM2 en pacientes con FC de las GPC previamente seleccionadas. Si en la guía no se mencionaba la pregunta clínica esta fue recreada por los investigadores bajo el formato PICO (población, intervención, comparador, o u t c o m e / r e s u lt a d o). L a s g r a d a c i o n e s d e l a s recomendaciones se estandarizaron mediante el sistema Grading of Recommendations, Assessment, Development and (12) Evaluations (GRADE) , según se detalla en la tabla Nº 1. En caso que la guía seleccionada usara otro sistema se hizo una extrapolación. Como último paso, se convocó a un equipo de 12 expertos clínicos para completar la matriz de aceptabilidad/aplicabilidad para cada recomendación según (13) los lineamientos de la colaboración internacional ADAPTE .

Esta matriz consta de 9 preguntas para valorar cada una de las recomendaciones y las opciones de respuesta fueron SÍ, NO o DUDOSO. Fueron 4 preguntas de aceptabilidad y 5 preguntas de aplicabilidad. Se consideró que cuando más del 50% de los expertos respondieron SÍ tanto en las preguntas de aceptabilidad y aplicabilidad al contexto peruano, la recomendación se adoptó con la misma fuerza y dirección; pero cuando las respuestas a las preguntas de aceptabilidad y aplicabilidad fueron en su mayoría DUDOSO o NO, la recomendación fue contextualizada tomando en cuenta los valores y preferencias de los pacientes y la factibilidad de la institución.

Validación y contextualización de las recomendaciones

Se realizaron dos reuniones virtuales de validación a través de la plataforma zoom con los 12 expertos clínicos que participaron en adopción de recomendaciones (médicos;

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

internistas, cardiólogos, cirujanos cardiovasculares y endocrinólogos del MINSA, EsSalud y fuerzas armadas), además de una reunión virtual con pacientes; al no existir una sociedad de pacientes con FC en la institución, se seleccionaron dos pacientes con los problemas de salud tratados en la GPC y con más de cuatro años de tratamiento continuo en el HNDAC. En dichas reuniones se expuso los objetivos y alcances de la GPC, así como las preguntas clínicas. Posteriormente, se discutió cada una de las preguntas y sus recomendaciones. Se (14) realizó la técnica Delphi para establecer el consenso y recoger los aportes en relación con los puntos de buenas prácticas clínicas. Finalmente, para determinar el grado de concordancia entre los participantes del proceso de validación sobre la puntuación otorgada a cada recomendación, se utilizó el coeficiente de validación de contenido V de Aiken y, se consideró como válido un valor puntual igual o mayor de 0,8.

Revisión por expertos externos

La presente GPC fue enviada vía correo electrónico a una experta clínica internacional (médica diabetóloga de República Dominicana) y un experto metodológico peruano (endocrinólogo y epidemiólogo del Hospital María Auxiliadora, Lima, Perú). Ellos evaluaron la versión final del documento y se incluyeron sus recomendaciones.

Implementación y Actualización de la GPC

Tanto para el HNDAC como para las instituciones que quisieran implementar esta GPC, el proceso inicia con su difusión en el portal web de la institución. Se deberán realizar capacitaciones continuas al personal de salud y/o administrativo, envío de recordatorios (mails, protectores de pantalla, etcétera) así como la considerar a la guía como referente en reuniones multidisciplinarias. La evaluación y el monitoreo debe estar a cargo de las oficinas de calidad o quien haga sus veces. La presente guía se actualizará cada 3 años o un periodo menor si se cumplen algunas de las condiciones siguientes: i) se publican nuevas actualizaciones de guías, que cumplan los criterios de adaptación o ii) aparecen nuevas intervenciones farmacológicas avaladas por guías internacionales.

RESULTADOS

Se encontraron 26 documentos en la búsqueda sistemática y finalmente se seleccionaron 3 GPC para el proceso de adopción de recomendaciones (ver gráfico N° 1). El número de

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

recomendaciones de cada GPC varió entre 4 a 7 recomendaciones. La puntuación en la evaluación global en el AGREE-II fue 88% para la guía SIGN, 87% para la guía Diabetes Canadá y 67% para la guía ESC/ EASD, mientras que en el tercer dominio (rigor metodológico), las puntuaciones fueron 83%, 85% y 57%, respectivamente, ver tabla N° 2.

RECOMENDACIONES

La presente GPC abordó 9 preguntas clínicas sobre el tratamiento farmacológico de la DM2 en pacientes con FC. En base a dichas preguntas se formularon 9 recomendaciones (3 con certeza de evidencia alta, 2 con certeza de evidencia moderada y 4 con certeza de evidencia baja) y 1 punto de buena práctica clínica, ver tabla N° 3. En cuanto a la valoración de la aceptabilidad y aplicabilidad el comité de expertos tuvo una concordancia adecuada (puntajes mayores de 0,8 en el coeficiente V de Aiken, material suplementario 3); todas las recomendaciones fueron aceptadas con la misma fuerza y dirección original. La recomendación del uso de los iSGLT2 obtuvo un 100% de aceptabilidad entre el grupo de expertos al igual que contraindicar el uso de la saxagliptina; en cuanto a la recomendación del uso de agonistas GLP1 solo el 50% de los expertos estuvo de acuerdo con su aplicabilidad en nuestro contexto, debido a que este porcentaje coincidió con el punto de corte seleccionado por GEG se mantuvo la fuerza y dirección de la recomendación (material suplementario 4). A Continuación, se expondrán las recomendaciones para cada pregunta, así como un resumen del razonamiento seguido para llegar a cada recomendación en base a la evidencia.

TRATAMIENTO

Pregunta 1: ¿En pacientes con DM2 y FC se puede considerar el uso de metformina?

Recomendación

En personas con FC y DM2, sugerimos considerar el uso de metformina cuando presenten TFG estable y superior a 30ml/min/1.73m2. (Recomendación condicional a favor, nivel evidencia bajo).

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

De la evidencia a la decisión

Esta recomendación fue adoptada de la GPC ESC/EASD año 2019. Para responder esta pregunta clínica el grupo europeo utilizó los resultados de la revisión sistemática (RS) (18) elaborada por Eurich en el año 2013 que incluyó nueve cohortes (n=34 540), y reportó que, en pacientes con DM2, el grupo que recibió metformina comparado con usuarios de otros hipoglucemiantes tuvo menor mortalidad (RR ajustado:0,80, IC 95% 0,74-0,87, I2 15%), y la misma tendencia se observó en el subgrupo de pacientes con fracción de eyección (FE) reducida (FE <30% o <40%) (RR 0,91, IC 95% 0,72-1,14). Además, la incidencia de hospitalizaciones por todas las causas fue menor (RR 0,93, IC 95% 0,89-0,98) en el grupo usuario de metformina. (19,20) Solo dos estudios incluidos en la RS realizaron análisis por subgrupos de acuerdo con la insuficiencia renal sin encontrar mayor mortalidad con el uso de metformina (RR 0,81 IC 95% 0,64-1,02); la falla renal fue definida por una creatinina (1 9) sérica superior a 1,5 mg/dl o una TFG > 60 (20) ml/min/1,73m2 Esto nos indica que la reducción de la mortalidad por todas las causas va a favor de la seguridad y eficacia del uso de metformina en esta población.

En esta GPC se considera una TGF menor de (21) 30ml/min/1,73m2 como daño de órgano blanco , debido a ello decidieron formular una recomendación a favor de su uso para metformina solo en pacientes con TFG estable y superior a 30ml/min/1,73m2. El grupo europeo categorizó esta evidencia como nivel C (estudio con poco tamaño muestral, observacionales) el GEG extrapoló esta categorización como una certeza baja. Puntos de buena práctica clínica: Se estableció por consenso que el médico tratante deberá valorar la condición clínica del paciente para la prescripción de metformina.

Pregunta 2: ¿En pacientes con DM2 con algún grado de insuficiencia renal y FC el uso de metformina es seguro?

Recomendación

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

En personas con FC y DM2 sugerimos suspender temporalmente la metformina si la función renal empeora agudamente y debería descontinuarse si la función renal empeora significativa y crónicamente (Recomendación condicional en contra, nivel de evidencia bajo).

De la evidencia a la decisión

Esta recomendación fue adoptada de la GPC Diabetes Canadá (22) 2018 y se basó en el estudio de Anderson, año 2010 estudio de cohortes retrospectivo, que incluyó 10 920 pacientes mayores de 30 años, hospitalizados por FC durante el periodo 1997 al 2006 (tiempo máximo de seguimiento 10 años); el análisis se estratificó según el esquema hipoglicemiante utilizado. Los usuarios de metformina tenían una menor prevalencia de enfermedades renales (2% vs 6%, $p < 0,0001$) en comparación al resto de grupos. La prevalencia de cardiopatía isquémica y antecedentes de infarto agudo de miocardio no difirió entre los distintos esquemas de tratamiento ($p = 0,2$). La principal razón para cuestionar el uso de metformina en pacientes con falla renal es el riesgo de acidosis láctica. Aunque no se identificaron hospitalizaciones ni muertes atribuidas a esta causa durante el estudio, el grupo de expertos de la guia canadiense se basó en lo recomendado (23) por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) , que recomienda el uso de metformina en DM2 de reciente aparición y un aclaramiento de creatinina >30 mil/min. El grupo canadiense consideró esta recomendación como nivel 3 (estudios de cohortes) y el GEG extrapoló esta gradación a una certeza de evidencia baja según GRADE debido a la falta de reporte de pérdidas durante el seguimiento.

Pregunta 3: ¿En pacientes con DM2 y FC el uso de inhibidores SGLT2 (iSGLT2) como terapia hipoglicemiante aporta beneficio cardiovascular?

Recomendación

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

En personas con FC y DM2 recomendamos el uso iSGLT2 (empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina) para reducir el riesgo de hospitalización y mortalidad por FC (Recomendación fuerte a favor, nivel de evidencia alta).

De la evidencia a la decisión Esta recomendación fue adoptada de la GPC ESC/ EASD año 2019 y la guía canadiense. La primera línea en el manejo de (16,17) DM2 en pacientes con FC son los iSGLT2, en 2/3 guías se recomienda el uso de empagliflozina, canagliflozina o dapagliflozina, cada uno tiene un ensayo clínico aleatorizado (24) (ECA) representativo. En el estudio EMPAREG-OUTCOME , se evaluó el efecto cardiovascular de la empagliflozina en más de 7000 pacientes diagnosticados con DM2 con alto riesgo cardiovascular, el resultado fue un menor FC (HR 0,65, IC 95% (25) 0,50-0,85, p = 0,002); el estudio CANVAS es un ECA con más de 10 000 pacientes, donde se reportó que la canagliflozina reduce la hospitalización por FC (HR 0,67, IC 95% 0,52-0,87) y reduce la muerte cardiovascular (HR 0,86, IC 95% 0,75-0,97). (26) El estudio DECLARE-TIMI , es un ECA, que incluyó a más de 17 000 pacientes, encontró un riesgo más bajo de muerte cardiovascular (HR 0,83, IC 95% 0,73 -0,95, p = 0,005) y hospitalización por FC (HR 0,73, IC 95% 0,61-0,88) en el grupo que uso dapaglifozina. Por lo que concluimos que los iSGLT2 reducen el riesgo de hospitalización por FC y eventos cardiovasculares, siendo en los dos primeros estudios la reducción de riesgo en mayor magnitud. En condiciones normales los SGLT2 en el túbulo contorneado proximal son responsables del 5% de reabsorción de sodio y en (27) hiperglicemia crónica esta capacidad está incrementada , por lo tanto, su inhibición disminuiría el volumen plasmático y la presión arterial e intraglomerular. Aunque el corazón no cuenta con receptores SGLT2, los iSGLT2 disminuirian los niveles de sodio en los cardiomiocitos mediante la inhibición (28) del intercambiador Na+/H+ y de manera secundaria la concentración de calcio. Además, a diferencia de otros diuréticos usados como terapia antihipertensiva, los iSGLT-2 descienden los fluidos a predominio intersticial más que vascular, dando una menor (29) activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona . Estos beneficios sobre la salud cardiaca se reflejan en pacientes con y sin diabetes.

El grupo europeo consideró esta recomendación como clase 1 nivel Ay el GEG extrapoló esta gradación a una certeza de evidencia alta según GRADE debido a provenir de ECAs con gran tamaño muestral.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Pregunta 4: ¿En pacientes con DM2 y FC el uso de agonistas GLP1 como terapia hipoglicemiante aporta beneficio cardiovascular?

Recomendación

En personas con FC y DM2 sugerimos considerar el uso de agonistas GLP1 (lixisenatide, liraglutide, semaglutide, exenatide, y dulaglutide), no se ha encontrado que estos aporten beneficio o riesgo para hospitalización por FC. (Recomendación condicional a favor, nivel de evidencia alta).

De la evidencia a la decisión

(17) Esta recomendación fue adoptada de la guía ESC/EASD . El grupo europeo consideró que todos los agonistas GLP1 tienen el sustento de ECA. (30) El estudio ELIXA valoró la eficacia del lixisenatide en una población de 6068 pacientes con infarto de miocardio u hospitalizados por angina inestable. La hospitalización por FC fue similar en el grupo lixisenatide comparado con manejo standart según las guías locales (HR 0,96, IC 95% 0,75-1,23). (31) En el estudio LEADER , con 9340 pacientes con FC, el liraglutide en comparación al manejo usual presentó una tendencia a menor tasa de hospitalización (HR 0,87, IC 95% 0,73-1,05). (32) En el estudio SUSTAIN-6 , con 3297 pacientes con enfermedad cardiovascular, el semaglutide no tuvo diferencia estadísticamente significativa en la tasa de hospitalizaciones comparado a otros hipoglucemiantes excepto inhibidores ddp4 o insulina diferente a la basal (HR: 1,11, IC 95% 0,77-1,61, p=0,57). (33) El estudio EXSCEL evaluó la eficacia del exenatide en una población con y sin enfermedad cardiovascular. Las hospitalizaciones no fueron estadísticamente significativas entre el grupo de intervención y el placebo (HR 0,94, IC 95% 0,78-1,13). (34) En el estudio REWIND , con 9901 pacientes con factores de riesgo o eventos cardiovasculares previos, el uso dulaglutide no tuvo diferencia significativa en la tasa de hospitalización por FC (HR 0,93, IC 95% 0,77-1,12, p=0,46). Finalmente, en (35) el estudio PIONNER 6 , con 3183 pacientes con enfermedad renal crónica o cardiovascular establecida, el uso de semaglutide oral no tuvo diferencia significativa en los eventos de hospitalizaciones por FC comparado con placebo (HR 0,86, IC 95% 0,48-1,55). A pesar de que ningún agonista GLP-1 disminuye las hospitalizaciones por FC de forma significativa, todos disminuyeron la mortalidad cardiovascular, sin embargo, sólo (31) (35) los estudios LEADER y PIONNER 6 fueron significativos. El grupo europeo consideró esta recomendación como clase IIb nivel A, debido a que esta evidencia se

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

deriva de múltiples ECA de gran tamaño muestral, el GEG infirió esta gradación a una certeza de evidencia alta según GRADE.

Pregunta 5: ¿En pacientes con DM2 y FC el uso de inhibidor e s DPP4 (iDPP4) como terapia hipoglicemiante aporta beneficio cardiovascular?

Recomendación

En personas con FC y DM2 sugerimos considerar el uso de sitagliptina y linagliptina no se ha encontrado que estos aporten beneficio o riesgo para hospitalización por FC. (Recomendación condicional a favor, nivel de evidencia moderada).

De la evidencia a la decisión

(17) Esta recomendación fue adoptada de la guía ESC/EASD . Como tercera opción de tratamiento hipoglicemiante en pacientes con FC se debe considerar a los iDPP4 como la sitagliptina y linagliptina. (36) En el ECA TECOS , con más de 14 000 pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida, no hubo diferencia en las tasas de hospitalización por FC entre el grupo sitagliptina y el grupo placebo (HR 1,00, IC 95% 0,83−1,20, p = 0,98). (37) En el ECA CARMELINA , con 6991 pacientes con DM2 y alto riesgo de eventos CV, el uso de linagliptina tuvo similar incidencia del evento primario compuesto (muerte cardiovascular, infarto miocardio o accidente cerebrovascular) en comparación con el placebo (12,4% vs 12,1%, HR 1,02, IC 95% 0,89−1,17). Asimismo, no hubo diferencias significativas en la incidencia de muerte por cualquier causa con linagliptina y placebo (10,5% vs 10,7%, diferencia de tasas de incidencia de −0,11, IC del 95%, −0,79 a 0,58). Tampoco hubo diferencias en la incidencia de hospitalización por FC (linagliptina: 6,0%, placebo: 6,5%, diferencia de tasas de incidencias −0,27, IC del 95%, −0,82 a 0,28).

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

En base a la evidencia disponible el grupo europeo consideró que los iDPP4 al no incrementar el riesgo de hospitalización por FC y ser una medicación vía oral y utilizable en pacientes con falla renal, si es posible su uso Originalmente esta recomendación fue considerada como nivel B (derivado de un solo ECA o varios ensayos no aleatorizados) y el GEG extrapoló esta gradación a una certeza de evidencia moderada según GRADE debido a la magnitud del resultado.

Pregunta 6: ¿En pacientes con DM2 y FC el uso de saxagliptina en comparación con otros iDPP4 aporta beneficio cardiovascular?

Recomendación

En personas con FC y DM2 no recomendamos el uso de saxagliptina por estar asociada con un incremento del riesgo de hospitalización por FC (Recomendación fuerte en contra, nivel de evidencia moderada).

De la evidencia a la decisión

Esta recomendación fue adoptada de la guía ESC/EASD (17) (38) 2019 en base al ECASAVOR - TIMI 53 , con 16 492 pacientes de 26 países con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida o múltiples factores de riesgo. El resultado primario compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular no aumentó ni disminuyó con el uso de saxagliptina en comparación con el placebo (HR 1.00, IC 95%, 0,89-1,12). Lo mismo ocurrió con el resultado secundario compuesto definido por muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, hospitalización por angina inestable, revascularización coronaria o FC (HR 1,02, IC 95% 0,94 – 1,11). Sin embargo, el uso de saxagliptina se asoció con mayor incidencia de hospitalizaciones por FC (HR 1,27, IC 95% 1,07-1,51, p=0,007), por lo cual se emitió una recomendación en contra de su uso. El grupo europeo consideró esta recomendación como nivel B y el GEG extrapoló esta gradación a una certeza de evidencia moderada según GRADE.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Pregunta 7: ¿En pacientes con DM2 y FC el uso de insulina como terapia hipoglicemiante aporta beneficio cardiovascular?

Recomendación

En personas con FC y DM2 sugerimos considerar el uso de insulina Glargina (Recomendación condicional a favor, nivel de evidencia bajo).

De la evidencia a la decisión

(17) Esta recomendación se adoptó de la guía ESC/EASD 2019 . El (39) grupo europeo identificó el estudio Smooke 2005 , una cohorte de 554 pacientes con DM2 y FC, y encontró que el uso de insulina era un predictor independiente de mortalidad (HR 4,30, IC 95% 1,69-10,94). Sin embargo, no se pudo concluir en contra debido a que la población de estudio presentó enfermedad cardiaca avanzada y fueron referidos para evaluación por trasplante cardiaco. Por otro lado, la guía (15) (40) SIGN cita una revisión sistemática del año 2007 que incluyó 4 estudios (2 ECA, 1 cohorte retrospectivo y 1 cohorte (41,42) prospectivo) de los cuales 2 reportaron un incremento de mortalidad sin realizar ajuste multivariado y solo un (19) estudio hizo ajuste por el plan nutricional y el uso de otros antidiabéticos orales sin encontrar asociación significativa. Durante la sesión con el comité de expertos se discutió acerca de cuál de los tipos de insulina se asociaba a esta mortalidad. Debido a que no se menciona el tipo de insulina utilizada, se (43) recalcó el ECA ORIGIN donde se utiliza una insulina de tipo análoga glargina y no se encuentran diferencias significativas en el riesgo de muerte de causa cardiovascular, procedimientos de revascularización u hospitalizaciones por FC congestiva. El grupo europeo consideró esta evidencia clase IIb nivel c y GEG consideró a esta con un nivel bajo de certeza de evidencia por provenir de estudios de cohortes con sesgo en la selección de los participantes y tener una pérdidas del (39) 15% .

Pregunta 8: ¿En pacientes con DM2 y FC el uso de sulfonilureas como terapia hipoglicemiante aporta beneficio cardiovascular?

Recomendación

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

En personas con FC y DM2 no sugerimos el uso de sulfonilureas. Existe muy poca información para sacar una conclusión (Recomendación condicional en contra, nivel de evidencia baja).

De la evidencia a la decisión

(15) Esta recomendación fue adoptada de la guía SIGN 2017 , (40) basada en un RS del año 2007 . De los 8 estudios incluidos, 2 evaluaron las sulfonilureas (n = 8918). De ellos, 1 estudio tipo (21) cohorte retrospectiva comparó el efecto de las sulfonilureas con metformina y concluyó que usarlas juntas reducirían la mortalidad e ingreso a hospitalización (OR 0,86, (19) IC 95% 0,77-0,96). Mientras que en un cohorte prospectiva se valoró su uso como monoterapia y no se encontró incremento en la mortalidad al año comparado con otros hipoglicemiantes (OR 0,99, IC 95% 0,91-1,08). A pesar de estos resultados, en la guía se menciona la necesidad de mayores estudios que incluyan resultados de hospitalización o muerte por FC para poder sacar una conclusión. Durante la evaluación del comité de expertos se resaltó el (44) ECACAROLINA , donde se compara el uso de glimepiride con linagliptina, y no se encontró diferencias significativas en cuanto a la tasa de hospitalización por FC (OR 1,21, IC 95% 0,92-1,59) o eventos cardiovasculares (OR 0,96, IC 95% 0,85- 1,09). Originalmente esta evidencia tenía un nivel IA, pero GEG consideró a esta recomendación con un nivel bajo de certeza de evidencia por provenir de 2 estudios de cohortes retrospectivos sin reportar la pérdida de pacientes.

Pregunta 9: ¿En pacientes con DM2 y FC el uso de tiazolidinedionas como terapia hipoglicemiante aporta beneficio cardiovascular?

Recomendación

En personas con FC clase funcional I-IV de la New York Heart Association (NYHA) y DM2 recomendamos evitar la utilización de tiazolidinedionas (Recomendación fuerte en contra, nivel de evidencia alta).

De la evidencia a la decisión

El grupo tiazolidinedionas fue mencionado en todas las guías como recomendación fuerte en contra. En el estudio (45) PROACTIVE , con más de 5000 pacientes con DM2 y enfermedad macrovascular extensa, se reportó que la pioglitazona no reduce el riesgo de

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

muerte por cualquier causa (HR= 0,90, 95% lC 0,80 – 1,02), y resulta en una mayor tasa de hospitalización por FC frente al grupo placebo (6% vs (46) 4%, p<0,007). Por otro lado, en el estudio RECORD , un ECA multicéntrico con 7 428 pacientes con DM2 y control inadecuado de la glucosa en sangre, el grupo rosiglitazona tuvo mayor tasa de ingreso hospitalario o muerte (HR 2,10 IC 95% 1,35-3,27). El resultado secundario compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular fue similar (HR 0,93 IC 95% 0,74–1,15 p=0,50). (47) La RS de Hernández del año 2011 , evaluó rosiglitazona y pioglitazona y reportó que las probabilidades de FC fueron más altas en los pacientes que recibieron tiazolidinedionas frente a placebo (OR 1,59 IC 95% 1,34-1,89). El riesgo de FC severa también aumentó con su uso (OR 1,47 IC 95% 1,16-1,87) además, las probabilidades de edema periférico fueron 100% más altas (OR 2,04, IC 95% 1,85- 2,26). El riesgo de FC fue mayor con rosiglitazona (OR 2,73 IC 95% 1,46-5,10) que con pioglitazona (OR 1,51, IC 95% 1,26-1,81) mientras que (48) Lago y col. en el 2007 no reportaron incremento significativo de muerte cardiovascular (RR 0,93, IC 95% 0,67- 1,29); mas sí de riesgo de FC (RR 1,72, IC 95% 1,21-2,42) con ambos fármacos. Originalmente el grupo europeo consideró esta recomendación había sido considerada como una clase III nivel A, el GEG consideró a esta recomendación con un nivel de certeza de evidencia alto por provenir de 3 ECA con gran tamaño muestral y un metaanálisis.

CONCLUSIÓN

Mediante un proceso de adopción y contextualización, se elaboró una GPC para el manejo de la DM2 en pacientes con FC.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

TABLAS Y GRÁFICOS

TABLA N° 01: Significado de la fuerza y dirección de la recomendación según GRADE (12).

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. Fraseo: "Recomendamos hacerlo"
Condicional a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. Fraseo: "Sugerimos hacerlo"
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. Fraseo: "Recomendamos no hacerlo"
Condicional en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. Fraseo: "Sugerimos no hacerlo"
Punto de buena práctica	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica del comité de expertos.

GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

TABLA N° 02: Características generales de las GPC seleccionadas y resultados de la valoración con la herramienta AGREE II.

Guía Año	País o región	N° recomendaciones	Tipo de metodología	Tablas resumen de evidencia	Fármacos evaluados	DOMINIO 1 Alcance y Objetivos	DOMINIO 2 Participación de los Implicados	DOMINIO 3 Rigor en la elaboración	DOMINIO 4 Claridad en la presentación	DOMINIO 5 Aplicabilidad	DOMINIO 6 Independencia editorial	Evaluación Global
SIGN 2017	Escocia	4	SIGN	SoF	insulina sulfonilureas metformina tiazolidinedionas	83%	92%	83%	97%	81%	92%	88%
DIABETES CANADA 2018	Canadá	4	Comité de métodos independientes	Ninguna	inhibidores Sglt2 metformina tiazolidinedionas	81%	97%	85%	94%	67%	100%	87%
ESC/ EASD 2019	Europa	7	EASD	Ninguna	Metformina inhibidores sglt2 insulina tiazolidinedionas análogos glp1 inhibidores dpp4	86%	75%	57%	92%	52%	38%	67%

SoF: summary of finding, SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Management of diabetes, ESC/EASD: Guidelines on diabetes, pre- diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with de European Association for the Study of Diabetes, ESC: European Society of Cardiology, AGREE: Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation, SGLT2: cotransportador de sodio y glucosa tipo 2, DPP4: dipeptidil peptidasa-4, GLP 1: Peptido similar al glucagon tipo 1

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

TABLA N° 03: Resumen de recomendaciones para el manejo farmacológico de la DM2 en pacientes con FC.

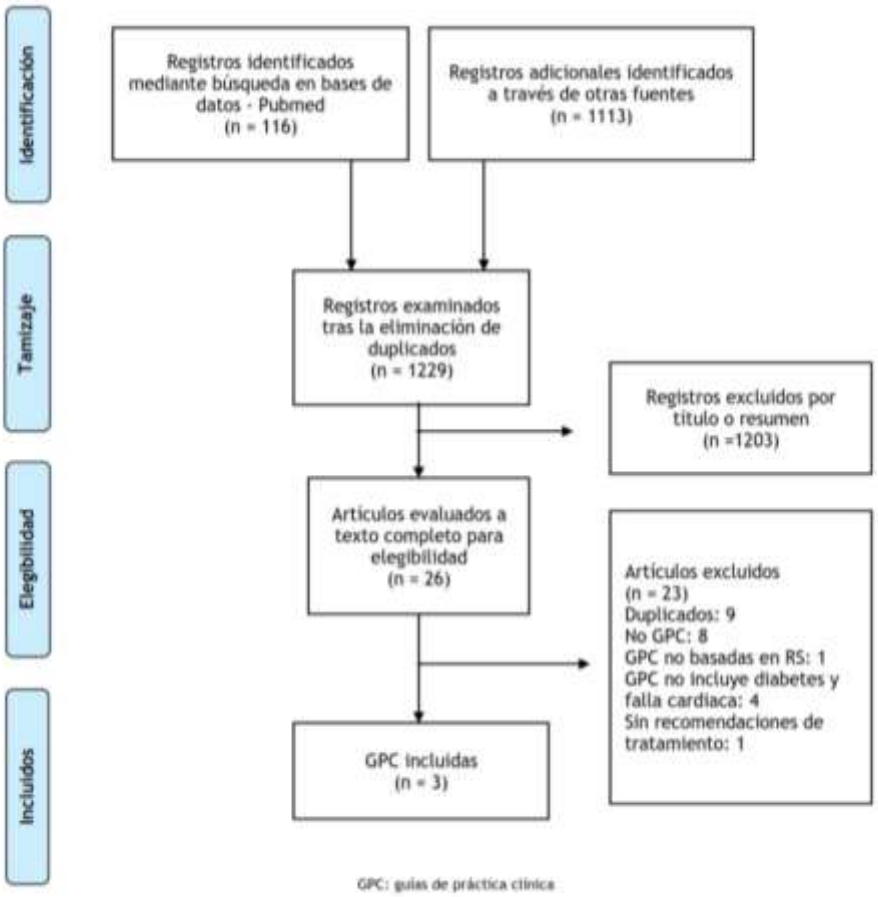
Recomendación	Certeza de la evidencia*	Fuerza de la recomendación*
Recomendación 1: Consideraciones para el uso metformina.		
En personas con FC y DM2, sugerimos considerar el uso de metformina cuando presenten TFG estable y superior a 30ml/min/1.73m2. **Puntos de buena práctica clínica** El médico tratante deberá valorar la condición clínica del paciente para la prescripción de metformina.	Baja	Condicional a favor
Recomendación 2: Consideraciones para el uso de metformina en pacientes		
con algún grado de insuficiencia renal y FC. En personas con FC y DM2 sugerimos suspender temporalmente la metformina si la función renal empeora agudamente y debería descontinuarse si la función renal empeora significativa y crónicamente.	Baja	Condicional en contra
Recomendación 3: Consideraciones para el uso de iSGLT2.		
En personas con FC y DM2 recomendamos el uso iSGLT2 (empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina) para reducir el riesgo de hospitalización y mortalidad por FC.	Alta	Fuerte a favor
Recomendación 4: Consideraciones para el uso de agonistas GLP1.		
En personas con FC y DM2 sugerimos considerar el uso de agonistas GLP1 (lixisenatide, liraglutide, semaglutide, exenatide, y dulaglutide), no se ha encontrado que estos aporten beneficio o riesgo para hospitalización por FC.	Alta	Condicional a favor
Recomendación 5: Consideraciones para el uso de iDPP4.		
En personas con FC y DM2 sugerimos considerar el uso de sitagliptina y linagliptina, no se ha encontrado que estos aporten beneficio o riesgo para hospitalización por FC.	Moderada	Condicional a favor
Recomendación 6: Consideraciones para el uso de saxagliptina iDPP4.		
En personas con FC y DM2 recomendamos no usar saxagliptina por estar asociada con un incremento del riesgo de hospitalización por FC.	Moderada	Fuerte en contra
Recomendación 7: Consideraciones para el uso de insulina.		
En personas con FC y DM2 sugerimos considerar el uso insulina Glargina	Baja	Condicional a favor
Recomendación 8: Consideraciones para el uso de sulfonilureas.		
En personas con FC y DM2 sugerimos no usar sulfonilureas.	Baja	Condicional en contra
Recomendación 9: Consideraciones para el uso de tiazolidinedionas		
En personas con FC clase funcional I-IV de la New York Heart Association (NYHA) y DM2 recomendamos evitar la utilización de tiazolidinedionas.	Alta	Fuerte en contra

Los niveles de la evidencia de las recomendaciones fueron establecidos según la metodología GRADE (14)
FC: falla cardiaca, DM2: diabetes mellitus tipo 2, TFG: tasa de filtracion glomerular, iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2, GLP1: glucagon like peptide 1, iDPP4: inhibidores de la dipeptil peptidasa 4.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

GRAFICO 01: FLUJOGRAMA DE IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE GPC



Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS

UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

CIENTÍFICA
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

RESOLUCIÓN DIRECTORAL ACADÉMICA DE CARRERA No. 562 - DACMH-DAFCS-U. CIENTIFICA-2023

Lima, 22 de agosto del 2023

VISTO:

El informe de revisión independiente académica y la aprobación de un Comité de Ética del proyecto de tesis titulado: **"GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN PACIENTES CON FALLA CARDIACA EN EL TERCER NIVEL DE ATENCIÓN".**

CONSIDERANDO:

Que, de acuerdo al Reglamento General de la Universidad Científica del Sur y el reglamento y Procedimientos de trabajos de Investigación para obtener el **Título Profesional de Médico Cirujano.**

Que, de acuerdo a la normativa vigente de la Universidad Científica del Sur, en uso de las atribuciones conferidas al Director Académico de la Carrera.

SE RESUELVE:

a. **ART. 1° Aprobar,** en vías de regularización e inscribir el proyecto de tesis titulado: **"GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN PACIENTES CON FALLA CARDIACA EN EL TERCER NIVEL DE ATENCIÓN",** presentado por los alumnos: Measee Carolina Quispe Pacheco y Valeria Praeli Meza con N° de registro: **259-2020POS15.**

ART. 2° **Nombrar** al Docente Isabel Angélica Pinedo Torres, como asesor para el desarrollo de la tesis en cuestión.

Regístrese, comuníquese y archívese.

Mg. JORDI GRAU MONGE
DECANO
CARRERA DE MEDICINA HUMANA

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR





LINK DE LA PAGINA PRINCIPAL DE LA REVISTA:

https://cmhnaaa.org.pe/ojs/index.php/rcmhnaaa

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis