



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL GENERAL DR. FERNANDO QUIROZ GUTIÉRREZ

TESIS:

**EVALUACIÓN DEL EFECTO DE SITAGLIPTINA SOBRE EL
RIESGO DE FALLA CARDIACA EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2 EN COMPARACIÓN CON EL MANEJO DE
INSULINA GLARGINA EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL DE
ATENCIÓN: UN ESTUDIO RETROSPECTIVO**

Que para obtener el título de

Médico Especialista en Medicina Interna

PRESENTA

Dr. César Bárcena Molina

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Gerardo Callejas Hernández

Facultad de Medicina



Ciudad de México, Agosto de 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Se dedica este trabajo a:

Dedico este trabajo principalmente a Dios por darme la vida y haberme permitido llegar hasta este momento; asimismo, por darme la fortaleza en aquellos momentos de flaqueza, por su sabiduría para dar el tiempo y el lugar exacto de los momentos más importantes en mi vida, gracias por los triunfos y las caídas que me han dado mucho aprendizaje.

A mis queridos Padres, Enedina Molina Hernández y Daniel Bárcena Alarcón, por darme la vida, por su amor, su cariño, su tiempo, su enseñanza, su comprensión, su apoyo incondicional, han sido el motor más grande en mi vida, que sin su acompañamiento ningún logro tendría razón de ser, ustedes que han velado por mí durante este arduo camino. Ninguna distancia física podrá romper el lazo tan fuerte que tengo con ustedes. Mis queridos hermanos, Marco Antonio Bárcena Molina y Edgar Bárcena Molina, que siempre me han brindado su apoyo y gracias por su ejemplo. A mis sobrinos Karen, Alejandro, David y Carlos por esa alegría por la vida y que la contagian a toda la familia.

A mi querida esposa, Meztli Monserrat Carbajal Vázquez, mi mejor amiga desde hace 7 años, esposa desde hace tres hermosos años, sin tu apoyo incansable y tu cariño no sería el mismo, tu que has sido mi escucha, mi consejera, mi compañera en las tempestades. Este trabajo, esta etapa de mi vida, es un logro compartido. Te amo.

A todos los maestros y amigos que me han acompañado en el trayecto de mi vida, muchas gracias a todos, gracias por sus consejos, su apoyo, conocimientos, experiencia.

Se agradece por su contribución a este trabajo a:

Al Dr. Gerardo Callejas Hernández y, por ser mi asesor de tesis, le agradezco infinitamente por su apoyo, por creer desde el inicio en este proyecto, y por su enseñanza en mi formación de Internista.

Al Dr. Daniel López Hernández, por ser mi asesor de tesis, por su tiempo y paciencia, por otorgar enseñanza en este ámbito de la Investigación, le agradezco por formar parte importante de este reto.

A la Dra. Martha Ceballos Domínguez, por su apoyo para cumplir esta meta, por sus ideas para mejorar proyectos de investigación.

Al Dr. Emmanuel Melgarejo, por su orientación para que este proyecto terminara por cumplirse, por su respaldo por la enseñanza de los médicos residentes de este Hospital.

A la Dra. Laura Ibáñez, tutora de la residencia de Medicina Interna de este Hospital, por el apoyo para que sus residentes tengan los mejores resultados.

Al personal de Farmacia y de Estadística del Hospital “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez” por su cooperación al otorgar información indispensable para la realización de este proyecto, pero sobre todo, al Personal de Archivo Clínico quienes me brindaron todas las facilidades de forma incondicional para la búsqueda de expedientes.

Al personal directivo del Hospital “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez” desde el personal de Consulta Externa hasta Dirección General por permitir la realización de proyectos de investigación y de educación continua, y por brindar todas las facilidades a sus médicos residentes por culminar proyectos como este.

NÚMERO DE REGISTRO DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:

364.2018

DR. EMMANUEL MELGAREJO ESTEFAN
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL
“DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ”

DRA. LAURA SILVIA IBAÑEZ HERNÁNDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

DR. JOSÉ HERIBERTO GÓMEZ MORENO
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

DR. GERARDO CALLEJAS HERNÁNDEZ
DIRECTOR DE TESIS

DR. CÉSAR BÁRCENA MOLINA
PRESENTADOR DE TESIS

Contenido

ABREVIATURAS.....	8
LISTA DE TABLAS.....	9
LISTA DE FIGURAS.....	10
GLOSARIO.....	11
RESUMEN.....	12
1. INTRODUCCIÓN.....	13
2. JUSTIFICACIÓN.....	14
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
4. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	16
5. HIPÓTESIS NULA.....	16
6. OBJETIVO GENERAL.....	17
7. OBEJTIVOS ESPECÍFICOS.....	18
8. MARCO TEÓRICO.....	19
Definición de Insuficiencia Cardiaca.....	19
Epidemiología de Insuficiencia Cardiaca.....	21
DM2 como factor de riesgo para el desarrollo de Insuficiencia Cardiaca.....	22
Hallazgos recientes en investigación sobre Miocardiopatía Diabética.....	24
Antidiabéticos y seguridad cardiovascular.....	25
Metformina.....	25
Insulina.....	26
Sulfonilureas.....	27
Inhibidores de SGLT-2.....	27
Agonistas del receptor de GLP-1.....	28

Sitagliptina: Un inhibidor de Dipeptidil Peptidasa-4.....	29
Inhibidores de DPP-4 y riesgo de Falla Cardiac.....	31
Discrepancia en los resultados sobre Sitagliptina y Seguridad CV.....	34
Estudios clínicos de Sitagliptina y caracterización de casos de..... Falla Cardiac incidente y establecida	35
MATERIALES Y MÉTODOS.....	36
Tipo de estudio.....	36
Delimitación espacio-temporal.....	36
Muestra poblacional.....	37
Procedimiento.....	38
Criterios de Inclusión.....	40
Criterios de Exclusión.....	41
Criterios de Eliminación.....	42
Plan de Análisis.....	43
Recursos Humanos.....	44
Recursos Materiales.....	44
Consideraciones éticas.....	45
9. RESULTADOS.....	47
Población de estudio.....	47
Características demográficas, clínicas y comorbilidades de la población....	47
Características clínicas posteriores al comienzo del tratamiento.....	50
Diagnóstico de Falla Cardiac y evaluación de los Criterios de..... Framingham	51
Caracterización de los eventos de Falla Cardiac desarrollados post-..... Tratamiento	53

Análisis de asociación entre la Presencia de Falla Cardíaca y grados..... funcionales con el tratamiento con Sitagliptina	54
Presencia de MACE desarrollados post-tratamiento.....	55
Comorbilidades presentes al término de la evaluación del estudio.....	55
Últimos laboratorios registrados en el expediente clínico.....	56
Valores ecocardiográficos de control.....	57
10. DISCUSIÓN.....	59
11. CONCLUSIONES.....	62
12. LIMITACIONES.....	63
13. RECOMENDACIONES.....	64
14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65

ABREVIATURAS

AI:	Aurícula Izquierda
CV:	Cardiovascular
DM2:	Diabetes Mellitus tipo 2
DPP-4:	Dipeptidil Peptidasa-4
ECOTT:	Ecocardiograma Transtorácico
ERC:	Enfermedad Renal Crónica
EVC:	Evento Vascular Cerebral
FA:	Fibrilación Auricular
FDA	Food and Drug Administration
FEVI:	Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo
GLP-1:	Péptido 1 Parecido al Glucagón
HbA1c:	Hemoglobina Glucosilada A1c
hs-cTnT:	Troponina T cardiaca de alta sensibilidad
HTA:	Hipertensión Arterial
IC:	Insuficiencia Cardiaca
IC-FEc:	Insuficiencia Cardiaca con FEVI conservada
IC-FER:	Insuficiencia Cardiaca con FEVI reducida
IC-FEm:	Insuficiencia Cardiaca con FEVI en rango medio
IDPP4:	Inhibidor de la Dipeptidil Peptidasa 4
IECA:	Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina
IM:	Infarto de Miocardio
JAHA:	Journal of The American Heart Association
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MDRD:	Modification of Diet in Renal Disease)
NT-proBNP:	Propéptido Natriurético tipo B amino terminal
NYHA:	New York Heart Association
RAC:	Razón Albúmina: Creatinina
RAA:	Renina Angiotensina Aldosterona
RM:	Razón de Momios
SGLT2	Type 2 Sodium-Glucose Cotransporter
TFGe:	Tasa de Filtración Glomerular estimada
VI:	Ventrículo Izquierdo

LISTA DE TABLAS

Tabla 1	Características demográficas y clínicas de la población previo al inicio de tratamiento en estudio	49
Tabla 2	Niveles séricos basales correspondientes a la función renal, perfil lipídico y hemoglobina glucosilada.....	50
Tabla 3	Tiempo de uso continuo de los fármacos en estudio.....	51
Tabla 4	Eventos desarrollados posterior al inicio y durante el tratamiento farmacológico	52
Tabla 5	Tiempo de evolución de DM2 y Tiempo de Aparición para FC y MACE.....	53
Tabla 6	Análisis de asociación entre la presencia de falla cardiaca y grados funcionales con el tratamiento con Sitagliptina.....	55
Tabla 7	Últimos laboratorios registrados en el expediente clínico.....	57
Tabla 8	Valores Ecocardiográficos desarrollados.....	58

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Datos empleados para el Cálculo de muestra para Prueba de Hipótesis en estudios de Casos y Controles.....	37
Figura 2	Fórmula para el Cálculo de muestra para Prueba de Hipótesis en estudios de Casos y Controles	37
Figura 3	Diagrama de flujo de exclusiones, eliminaciones y posterior al pareamiento de los grupos.....	39
Figura 4	Diagrama de Plan de Análisis de los datos.....	43
Figura 5	Tiempo de evolución de Diabetes Mellitus tipo 2 para el grupo Sitagliptina-Metformina.....	48
Figura 6	Tiempo de evolución de Diabetes Mellitus tipo 2 para el grupo Insulina Glargina-Metformina.....	49

GLOSARIO

CLASE FUNCIONAL SEGÚN NYHA: Esta clasificación evalúa el grado funcional, o el grado de severidad, que presentan los pacientes con el diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca, se divide en 4 grados, y se denominan en número romanos. El grado I refiriéndose a paciente sin limitaciones funcionales hasta el grado IV que se refiere a paciente con limitación funcional grave.

CRITERIOS DE FRAMINGHAM: Son criterios de diagnóstico de eventos de Falla Cardíaca. Presentan una sensibilidad del 96.4%, y una especificidad de 38.7%. Constituido por ocho criterios mayores y seis criterios menores. Para el diagnóstico de Falla Cardíaca son requeridos dos criterios mayores, o bien, un criterio mayor más dos criterios menores.

DIURÉTICO: Es aquel grupo de fármacos empleados para incrementar el volumen urinario al incrementar la eliminación de sodio principalmente, de especial uso en pacientes con Insuficiencia Cardíaca tanto Crónica como Aguda. Uno ejemplo de ellos y el más conocido son los diuréticos de asa.

EVENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS MAYORES (MACE): Representa una variable compuesta por Infarto de Miocardio no-fatal, EVC no-fatal, Angina Inestable, Muerte de causas Cardiovasculares. Es una variable que comúnmente se usa en estudios sobre seguridad cardiovascular de medicamentos.

FALLA CARDIACA INCIDENTE: Son aquellos eventos de Falla Cardíaca que se presentan de forma aguda, y sin el antecedente previo de eventos de Falla Cardíaca o que se conozca el paciente con Insuficiencia Cardíaca Crónica. Comúnmente representa una variable en estudios sobre riesgo de Falla Cardíaca asociada a medicamentos.

FALLA CARDIACA PREVALENTE: Son aquellos casos de Insuficiencia Cardíaca Crónica, es una forma de mencionar a los pacientes con Insuficiencia Crónica establecida. Es una variable que se mide en aquellos estudios en los que se evalúa el efecto de un medicamento en una población con enfermedad cardiovascular ya establecida.

INHIBIDORES DE LA DPP-4: Son fármacos para el uso en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, considerados fármacos de segunda línea. De los cuales el fármaco más enunciado es la Sitagliptina.

INSULINA GLARGINA: Agente incluido en la variedad de las insulinas. Es un tipo de Insulina de acción prolongada, con aplicación subcutánea y una vez al día, pues la duración de su efecto se encuentra entre 22 a 24 horas.

RESUMEN

OBJETIVOS: El objetivo del estudio fue evaluar el efecto de Sitagliptina en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) sin cardiopatía conocida y el riesgo de aparición de eventos de Falla Cardíaca incidente, el riesgo de hospitalización por Falla Cardíaca, el riesgo de presentación de los diversos grados de Clase Funcional de la NYHA.

INTRODUCCIÓN: La Insuficiencia Cardíaca es una de las complicaciones más comunes de la Diabetes Mellitus tipo 2, y el uso de medicamentos tipo Inhibidores de la DPP-4 representa un grupo en el que existe controversia aún del riesgo de aparición de Falla Cardíaca, en general de su seguridad cardiovascular, cuyos estudios se han realizado sólo en poblaciones anglosajonas y asiáticas. Muy pocos estudios se han realizado en población con DM2 sin cardiopatía conocida.

MÉTODOS: Fue analizada las bases de datos y se obtuvieron los registros de pacientes quienes se encontraban en tratamiento con Sitagliptina y de pacientes con Insulina Glargina en un periodo comprendido de Mayo de 2016 a Mayo de 2018 del Hospital General “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez”, ISSSTE, Ciudad de México. Se identificaron los pacientes con DM2, entre 50 a 80 años de edad, con una TFGe mayor igual a 30 ml/min/1.73 m², sin cardiopatía conocida hasta el momento de la prescripción de Sitagliptina y de Insulina Glargina, en manejo con Metformina. La base de pacientes incluidos, compuesto por el grupo de pacientes con Sitagliptina-Metformina y el grupo de Insulina Glargina-Metformina, se realizó pareamiento, se ajustaron los datos por características demográficas.

RESULTADOS: Un total de 668 pacientes fueron incluidos, y posterior a haber realizado el ajuste por datos demográficos, cada grupo de estudio constituido por 334 pacientes con el mismo número de hombre y mujeres. El promedio de edad fue de 63.5 años, y 51.5% (344) fueron hombres. El tiempo promedio de evolución de la DM2 para el grupo de Sitagliptina fue de 8.3 años, y para el grupo de Insulina Glargina fue de 13.0 años. El valor promedio de la TFGe de forma basal fue de 77.5 ml/min/1.73 m². Después del ajuste en base a edad y sexo, los usuarios de Sitagliptina no presentaron un menor riesgo de aparición de Falla Cardíaca comparado con los usuarios de Insulina Glargina (1.8% vs. 4.2%, Razón de Momios: 0.418, Intervalo de Confianza 95%: 0.159-1.102, $p > 0.05$). En cuanto al grado de severidad, hospitalizaciones por Falla Cardíaca, admisión al servicio de urgencias no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

CONCLUSIONES: El uso de Sitagliptina está asociado con un riesgo similar de aparición de Falla Cardíaca, hospitalizaciones por Falla Cardíaca, y riesgo de presentación por cada uno de los grados de Clase Funcional de NYHA, comparado con el uso de Insulina Glargina, en pacientes con DM2 sin cardiopatía conocida, sin Insuficiencia Cardíaca Crónica en el Hospital “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez”.

INTRODUCCIÓN

La Insuficiencia Cardíaca es una de las complicaciones más comunes de la DM2, estando presente en el 20% de pacientes ancianos con DM2. El hecho de llevar a un control intensivo de DM2 no se ha relacionado con disminución significativa comparada con el control convencional en el caso de hospitalizaciones por Falla Cardíaca o muerte de causas cardiovasculares. De ahí que el nivel meta de HbA1c se debe individualizar.

De forma general uno de los objetivos de los antidiabéticos es prevenir la falla cardíaca, o mejorar el pronóstico en aquellos pacientes con Enfermedad Cardiovascular, y en especial en pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica establecida. Sin embargo, desde hace aproximadamente una década inició la revolución del estudio de fármacos antidiabéticos y su seguridad cardiovascular, de especial relevancia para un grupo de pacientes que *per se* tienen riesgo de complicaciones cardiovasculares como son los pacientes con DM2.

Como resultado de estos estudios hasta ahora se han evaluado más de 180, 000 pacientes alrededor del mundo con enfermedad cardiovascular establecida, en su mayoría poblaciones anglosajonas y asiáticas estudiándose principalmente en sus resultados primarios los Eventos Adversos Mayores de tipo Cardiovascular (MACE) como son la muerte de causa cardiovascular, IM no-fatal, EVC isquémico no-fatal, y dejando en segundo término las hospitalizaciones por Falla Cardíaca, la aparición de Falla Cardíaca que no requiere hospitalización, y sobre todo la caracterización de los eventos de Falla Cardíaca incidentes. Sin existir estudios en este tema en poblaciones latinas, y en especial en pacientes mexicanos.

Los medicamentos más comunes tanto metformina como Insulina, el primero con un efecto modesto y favorable sobre el riesgo de Falla Cardíaca, y el segundo se le ha asociado un efecto neutral en el desarrollo de Falla Cardíaca. De las distintas familias de los nuevos agentes de antidiabéticos, de ellos destacan los inhibidores de DPP4, los más estudiados hasta el momento han provocado discrepancias en cuanto a los resultados sobre el riesgo de hospitalizaciones por Falla Cardíaca, el riesgo de aparición de Falla Cardíaca incidente, o al empeoramiento de casos de Falla Cardíaca prevalente, por lo que continúan realizándose estudios para evaluar estos efectos.

Este proyecto pretende mediante la realización de un estudio retrospectivo conocer el riesgo de Falla Cardíaca asociado al tratamiento con Sitagliptina en comparación con Insulina Glargina en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 sin cardiopatía conocida en tratamiento de base con Metformina de un Hospital de Segundo nivel.

JUSTIFICACIÓN

La diabetes es la enfermedad crónico-degenerativa con la mayor morbimortalidad del I.S.S.T.E., lo que genera grandes gastos económicos para el abastecimiento del tratamiento, el uso de recursos humanos y materiales para la atención de sus complicaciones, siendo las más prevalentes las cardiovasculares. La relevancia del estudio para el Instituto y para el Hospital “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez” consiste en establecer a la Sitagliptina como un fármaco seguro que disminuye el riesgo de Falla Cardíaca, de esta forma la recomendación de su uso repercutiría en la disminución de hospitalizaciones por Falla Cardíaca en población diabética, reflejándose en la reducción de costos.

La relevancia es establecer la seguridad cardiovascular de Sitagliptina en población derechohabiente del instituto y en especial en población del Hospital “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez”. Asimismo, aportar conocimiento. Este protocolo pretende obtener información relevante sobre la seguridad cardiovascular de Sitagliptina, siendo el primer estudio hasta ahora realizado en México, de esta forma podrán confrontarse los datos internacionales de este tema con la información derivada de nuestro hospital.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los fármacos tipo inhibidores de Dipeptidil-Peptidasa 4 (DPP4) son medicamentos antidiabéticos orales no-hipoglucemiantes ampliamente usados para el tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2, conocidos por su efectividad y buena tolerancia, sin embargo, en lo que se refiere a su seguridad cardiovascular no se ha determinado de forma clara.

El medicamento tipo inhibidor DPP4 más común es la Sitagliptina, la cual ha sido motivo de estudios clínicos en poblaciones anglosajonas y asiáticas, y en los que existe aún controversia de la posibilidad de aparición de efectos adversos cardiovasculares como es Falla Cardíaca.

Se propone realizar un estudio retrospectivo con la finalidad de conocer el riesgo de Falla Cardíaca asociado al tratamiento con Sitagliptina en comparación con Insulina Glargina en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 sin cardiopatía conocida en tratamiento de base con Metformina de un Hospital de Segundo nivel estratificado por grupos de acuerdo al tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus tipo 2.

Para ello se planteó la siguiente pregunta que guio la presente investigación: ¿El tratamiento con Sitagliptina implica un menor riesgo de aparición, severidad y número de hospitalizaciones por Falla Cardíaca en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 sin enfermedad cardiovascular conocida del Hospital "Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez" en comparación con el manejo de Insulina Glargina?

HIPÓTESIS DE TRABAJO

El tratamiento con Sitagliptina se asocia con un menor riesgo de aparición, severidad y número de hospitalizaciones por Falla Cardíaca evaluado por los criterios de Framingham y por los criterios de NYHA en pacientes que viven con Diabetes Mellitus tipo 2 sin enfermedad cardiovascular previa conocida del Hospital "Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez" en comparación con el riesgo generado por el manejo a través de Insulina Glargina.

HIPÓTESIS NULA

El tratamiento con Sitagliptina se asocia con el mismo riesgo de aparición, severidad y número de hospitalizaciones por Falla Cardíaca evaluado por los criterios de Framingham y por los criterios de NYHA en pacientes que viven con Diabetes Mellitus tipo 2 sin enfermedad cardiovascular previa conocida del Hospital "Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez" que los pacientes en manejo con Insulina Glargina

OBJETIVO GENERAL

Estimar y comparar el riesgo asociado con la aparición, el grado de severidad, y el número de hospitalizaciones por Falla Cardíaca, evaluado por los criterios de Framingham y los criterios de la New York Heart Association, en pacientes que viven con Diabetes Mellitus tipo 2 sin enfermedad cardiovascular conocida manejados con Sitagliptina vs. Insulina Glargina del Hospital “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez”.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar las características socio-demográficas y clínicas propias de los pacientes que viven con Diabetes Mellitus tipo 2 sin enfermedad cardiovascular conocida tratados con Sitagliptina e Insulina Glargina del Hospital “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez”.
2. Estimar el riesgo asociado de aparición y el grado de severidad de Falla Cardíaca evaluado por los criterios de Framingham y los criterios de NYHA respectivamente, en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 estratificado por grupos de acuerdo al tiempo de evolución (<1 año, 1 a 5 años, 5 a 10 años y >10 años de evolución) tratados con Sitagliptina e Insulina Glargina.
3. Comparar la diferencia entre el riesgo de aparición de Falla Cardíaca evaluado por los criterios de Framingham en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 estratificado por grupos de acuerdo al tiempo de evolución (<1 año, 1 a 5 años, 5 a 10 años y >10 años de evolución) tratados con Sitagliptina e Insulina Glargina, en la población total y ajustado por edad, sexo y tiempo de tratamiento.
4. Comparar la diferencia entre el riesgo de Hospitalización por Falla Cardíaca en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 estratificado por grupos de acuerdo al tiempo de evolución (<1 año, 1 a 5 años, 5 a 10 años y >10 años de evolución) tratados con Sitagliptina e Insulina Glargina, en la población total y ajustado por edad, sexo y tiempo de tratamiento.
5. Comparar la diferencia del grado de severidad de Falla Cardíaca medido por criterios de la New York Heart Association en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 estratificado por grupos de acuerdo al tiempo de evolución (<1 año, 1 a 5 años, 5 a 10 años y >10 años de evolución) tratados con Sitagliptina e Insulina Glargina en la población total y ajustado por edad, sexo y tiempo de tratamiento.
6. Identificar y comparar la aparición de eventos adversos cardiovasculares mayores durante el periodo de administración de los medicamentos en estudio como son: Evento Vascular Cerebral no-fatal, Infarto de Miocardio no-fatal, Angina Inestable, y muerte de origen cardíaco en los pacientes de ambos grupos, en la población general y ajustada por edad y sexo.

MARCO TEÓRICO

Definición de Insuficiencia Cardíaca

La Insuficiencia Cardíaca (IC) es un síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos (como disnea, inflamación de tobillos, fatiga), que puede ir acompañado de signos (como presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares y edema periférico) causado por una anomalía cardíaca estructural o funcional que producen una reducción en el gasto cardíaco o una elevación de las presiones intracardíacas en reposo o en estrés. (1)

La definición actual de la IC se limita a las fases de la enfermedad en que los síntomas clínicos son evidentes. Antes de la manifestación de los síntomas, los pacientes pueden presentar anomalías cardíacas estructurales o funcionales asintomáticas (disfunción sistólica o diastólica del Ventrículo Izquierdo [VI]), siendo estas precursora de la IC. (1)

La IC para su clasificación se basa en la determinación de la FEVI: 1) IC con FEVI conservada (FEVI mayor del 50%, IC-FEc), 2) IC con FEVI reducida (FEVI <40%, IC-FEr), y 3) IC con FEVI en rango medio (FEVI entre 40-49% representan una “zona gris”, IC-FEm)(1).

Los pacientes con IC-FEc (antes conocida por IC diastólica) normalmente presentan aumento del grosor de la pared del VI o un aumento de tamaño de la Aurícula Izquierda (AI), como un signo de incremento de las presiones de llenado, es decir, la capacidad de llenado o de succión del VI se encuentra afectada. Por otra parte, los pacientes con IC-FEr (antes llamada IC sistólica), de forma general, presentan dilatación del VI, y también presentan cierta disfunción diastólica. Los pacientes con IC-FEm se encuentran en la “zona gris” probablemente tengan disfunción sistólica leve pero con características de disfunción diastólica (1).

La IC se evalúa según la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA), la cual describe la gravedad de los síntomas y la intolerancia al ejercicio.

De acuerdo a la terminología, un paciente con FEVI reducida que nunca ha mostrado síntomas o signos típicos de IC se describe como un paciente con disfunción sistólica del VI asintomático. Mientras que un paciente con “IC crónica” se refiere a aquellos pacientes que han tenido IC por algún tiempo, sin haber especificarse. A un paciente bajo tratamiento con IC cuyos síntomas y signos no

han cambiado durante un mes se refiere a un paciente con IC "estable". Si la IC crónica estable se deteriora, se describe al paciente como "descompensado", lo que puede suceder lenta o repentinamente, por lo que suele ser necesario hospitalizar al paciente. La IC "congestiva" es un término que todavía se emplea y puede describir la IC aguda o crónica con signos de sobrecarga de volumen. La IC "avanzada" se emplea para describir a los pacientes con síntomas graves, descompensación recurrente y disfunción cardíaca grave (1).

Epidemiología de Insuficiencia Cardíaca

La prevalencia de la IC de forma general corresponde de 1 a 2% de la población adulta en países desarrollados, y en personas mayores de 70 años de edad aumenta más del 10%. En Estados Unidos de Norteamérica se estima una incidencia de aproximadamente 1 millón de casos por año, con una mortalidad de 50, 000 casos por año, siendo la primera causa de hospitalizaciones en la población mayor de 65 años de edad. Para México, los resultados no son alentadores en cuanto a la epidemiología de este padecimiento pandémico, en nuestro país tan sólo las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de mortalidad, y evidentemente la Insuficiencia Cardíaca representa la mayor parte de estas, independientemente de la etiología de esta, sabiendo que la etiología más común es la isquémica.

Los pacientes con IC-FEc varía del 22 al 73%, dependiendo del contexto clínico (atención primaria, consulta hospitalaria, hospital), la edad, el género de la población, si existe el antecedente de Infarto de Miocardio (IM) previo. Los pacientes con IC-FEc son de mayor edad, más frecuentemente mujeres, más frecuentemente con antecedentes de Hipertensión Arterial (HTA) y Fibrilación Auricular (FA), y es menos frecuente una historia de IM. Los pacientes con IC-FEr parecen tener un perfil epidemiológico y etiológico distinto que la IC-FEc (1).

La tasa de mortalidad por todas las causas a los 12 meses de pacientes con IC hospitalizados versus pacientes con IC ambulatorios (sin especificar FEVI) son 17% vs 7%, respectivamente. La mortalidad por todas las causas suele ser mayor en la IC-FEr que en la IC-FEc. Las hospitalizaciones de pacientes con IC se deben frecuentemente a causas no cardiovasculares, especialmente en pacientes con IC-FEc. Las causas de mortalidad en pacientes con IC (hospitalizados o ambulatorios) se deben a causas cardiovasculares, especialmente muerte súbita y empeoramiento de la IC (1).

DM2 como factor de riesgo para el desarrollo de Insuficiencia Cardíaca

Según estudios de prevalencia, en poblaciones de pacientes ancianos con DM2, el 20% tiene Falla Cardíaca, y la Falla Cardíaca descompensada representa una causa importante de mortalidad en este grupo poblacional. Contrario a esto, del total de pacientes hospitalizados por Falla Cardíaca, la prevalencia de DM2 puede exceder del 40%. La DM2 está presente en un subgrupo significativo de pacientes con Falla Cardíaca prevalente, y por lo tanto se asocia con riesgo CV importante (3).

Otro estudio en este mismo sentido, es el análisis *post hoc* del estudio PARAGIDM-HF en pacientes con IC con FEVI reducida sin historia de DM2, el 21% tuvo DM2 no diagnosticada hasta ese momento, y que el 49% de ese subgrupo tenía prediabetes (4).

La Diabetes Mellitus tipo 2 es un factor de riesgo independiente para desarrollar IC, se considera incluso por algunos autores un equivalente cardiovascular. Existe controversia sobre si el pobre control de la DM2 en base a niveles de HbA1c correspondería con un incremento del riesgo de Falla Cardíaca o no. Se considera que la disminución en el nivel de HbA1C refleja una disminución de las complicaciones microvasculares de la Diabetes Mellitus; sin embargo, no existe beneficio de lo anterior sobre las complicaciones macrovasculares y en la mortalidad cardiovascular. Por otro lado, se ha visto que el control intensivo en DM2 no reduce el riesgo de hospitalización por Falla Cardíaca. Se considera entonces llevar a los pacientes en control glucémico convencional, sin necesidad de tener riesgo de hipoglucemia en caso de control intensivo, pues en estos últimos casos el riesgo de hospitalizaciones de falla cardíaca no difiere del primero (3).

Inicialmente diferentes estudios observacionales señalaban una relación entre los niveles de Hb1AC y el riesgo de desarrollar Falla Cardíaca, de ahí que anteriormente se consideraba que el llevar un control estrecho de los niveles de glucemia llevaría a una disminución del riesgo de complicaciones cardiovasculares de DM2. Sin embargo, varios estudios clínicos han comparado el control glucémico convencional versus el control glucémico intensivo en pacientes con DM2, y no existe de forma significativa una disminución en la incidencia de falla cardíaca en el grupo de control glucémico intensivo comparado con el convencional. El control glucémico intensivo se relaciona con una reducción modesta en cuanto al infarto de miocardio no-fatal comparado con el control glucémico convencional, no hay diferencias significativas en caso del número de hospitalizaciones de Falla Cardíaca, muerte cardiovascular y muerte por cualquier causa (4).

La revisión de Greene et al propone una definición de Falla Cardíaca descompensada, debido a que los simples signos y síntomas de IC pueden ser no específicos y por lo tanto afectar los resultados de estudios clínicos. Existen grupos científicos que han desarrollado guías para la evaluación específica de eventos de IC descompensada como The Multidisciplinary Clinical Data Interchange Standards Consortium Task Force y el Cardiovascular Safety Research Consortium. Sin embargo, la definición de Green et al es una propuesta para estudios siguientes en el ámbito de esta materia (3).

La definición de IC Descompensada según Green et al: Evento de empeoramiento de signos y síntomas de Falla Cardíaca con confirmación de elevación del nivel de Péptido Natriurético, y que requiera tratamiento de forma urgente o emergente (ejemplo administración intravenosa de diurético). Ningún estudio evaluado en base a esta revisión reportó el uso de biomarcadores como Péptido Natriurético para definir un evento de Falla Cardíaca, sólo se determinó por clínica en base a signos y síntomas de Falla Cardíaca (3).

Hallazgos recientes en investigación sobre la Miocardiopatía Diabética

La relación entre IC y DM2 es mucho más compleja, no sólo es pensar que la DM2 por medio de aterosclerosis y subsecuentemente isquemia miocárdica son los causantes de la disfunción miocárdica en este amplio grupo de pacientes. Ahora se conoce que la DM2 principalmente altera el miocardio produciendo remodelamiento del VI e hipertrofia del VI; el 60% de los pacientes con DM2 ya cuentan con datos ecocardiográficos de disfunción diastólica, que posteriormente terminarán por desarrollar disfunción sistólica. La masa del VI es significativamente más grande en pacientes con tienen historia de DM2, poco más del 30% de los pacientes tienen hipertrofia del VI (4).

En los últimos 20 años gracias a la investigación básica se ha determinado que las consecuencias de la DM2 sobre el miocardio, como una de las hipótesis más recientes, son debido a la producción de especies reactivas de oxígeno, lo que terminaría mediante varios mecanismos en la deposición de colágeno en el miocardio y de fibrosis mediada por insulino-resistencia. Cabe resaltar que ningún mecanismo por sí sólo podría explicar la complejidad de la cardiomiopatía diabética, pues existen otros mecanismos que tienen un rol como la disfunción endotelial (4).

Los cambios subclínicos en DM2, principalmente el daño miocárdico evidenciado por el hallazgo de concentraciones de hs-cTnT séricas elevadas del doble en prediabetes y de cuatro veces en el caso de DM2, comparados con grupos controles, son indicativas del riesgo incrementado a desarrollar clínicamente falla cardiaca. Los casos de Falla Cardiaca incidente, distinto de los casos de Falla Cardiaca prevalente, es una complicación de la DM2 debiéndose tratar de urgencia ya que el pronóstico es sombrío en estos casos, sobre todo en pacientes ancianos, la tasa de supervivencia es menos del 25% a los 5 años del evento (4).

Los hallazgos de Resonancia Magnética Cardiovascular han demostrado fibrosis difusa cardiaca en pacientes con DM2, así como incremento de la Fracción de Volumen Extracelular Cardiaca (FVEC); existe asociación de la DM2 con isquemia miocárdica silente e Infarto Miocárdico silente (2).

Antidiabéticos y Seguridad Cardiovascular

Actualmente existe la interrogante de la seguridad cardiovascular de los medicamentos antidiabéticos orales, ya que después de haberse lanzado al mercado medicamentos hipoglucemiantes orales que aparentemente tenían seguridad cardiovascular, posteriormente se fue demostrando mediante estudios clínicos el efecto perjudicial de esos medicamentos, como el caso de la Pioglitazona que además de demostrarse su relación con el cáncer de vejiga, la Pioglitazona también se ha relacionado con riesgo de Insuficiencia Cardíaca Congestiva. Otro medicamento también lanzado al mercado fue la Rosiglitazona, otra Tiazolidinediona, que en algunos lugares ha sido retirada del mercado por incrementar el riesgo cardiovascular; como lo fue demostrado por Niseen et al en su meta-análisis incluyendo 42 estudios, en él se concluye que la Rosiglitazona se asoció con incremento significativo en el riesgo de desarrollar IM, y por ende se deberían tomar acciones tanto de los médicos como de la industria farmacéutica en la toma de precauciones sobre el uso de este medicamento. A partir de lo anterior la FDA en el 2008 hizo hincapié en la evaluación de la seguridad cardiovascular de los nuevos fármacos antidiabéticos, estableciendo los lineamientos que todo estudio clínico prospectivo debería incluir (3,5).

Uno de los objetivos de los antidiabéticos es prevenir la IC o bien la mejora en el pronóstico de aquellos pacientes con IC establecida. Existen medicamentos antidiabéticos que potencialmente incrementan el desarrollo de IC, otros que poseen un efecto neutro y sólo dos grupos de antidiabéticos hasta el momento se conocen con efectos benéficos demostrados en pacientes con IC y DM2. Por lo tanto, es de suma importancia asegurarse que los antidiabéticos además de disminuir los niveles de glucosa sérica y mejorar la HbA1c, no incrementen el riesgo de complicaciones cardiovasculares en la población diabética (3).

Metformina

Fármaco antidiabético no hipoglucemiante, recomendado por guías internacionales para el manejo de DM2 como monoterapia inicial en todo paciente con DM2 debido a su eficacia, a su perfil de seguridad y a su amplia experiencia en la clínica, con la precaución de evitarlo bajo ciertas

condiciones como enfermedad renal avanzada e intolerancia al medicamento principalmente por sus efectos a nivel gastrointestinal. Se recomienda suspenderlo debido al riesgo de acidosis láctica en estados baja perfusión. A la fecha ningún estudio clínico aleatorizado se ha desarrollado para evaluar el riesgo de falla cardiaca incidente en pacientes con DM2 en manejo con metformina (4,6).

En 2013, Eurich et al en su revisión sistemática de 9 estudios observacionales, incluyendo a un total de 34,000 pacientes, encontró que al comparar la metformina con otros fármacos antidiabéticos hubo una reducción del riesgo de mortalidad con metformina, sin incremento del riesgo de eventos adversos en poblaciones de riesgo como los pacientes con enfermedad renal crónica y en los pacientes con Falla Cardiaca prevalente. Debido a la ausencia de estudios clínicos específicos en este tema, es prematuro considerar a la metformina como el medicamento de elección en pacientes con DM2 e IC, sin embargo, hasta el momento se tiene la base que no es aparentemente perjudicial en pacientes con IC crónica estable (4).

Insulina

Se conoce por estudios en animales el efecto antinatriurético de la insulina a través de canales de sodio sensibles al amiloride en los túbulos distales de nefronas, lo que pudiera contribuir a la retención de sodio y consecuentemente retención hídrica, y esto a su vez al empeoramiento de la falla cardiaca en pacientes con IC establecida o al desarrollo de Falla Cardiaca incidente en pacientes con DM2; sin embargo, faltan estudios clínicos sobre el tema (4).

El estudio ORIGIN, un estudio prospectivo, aleatorizado sobre insulina Glargina y falla cardiaca se aleatorizaron 12,357 pacientes con DM2 en manejo con Insulina Glargina, se realizó un seguimiento por 5 años sin encontrarse diferencias en cuanto a hospitalizaciones por Falla Cardiaca. En el grupo de Insulina Glargina se reportó un 5.2% de casos de FC incidente durante el seguimiento de aquel estudio. Sin embargo, en el estudio de Juhaeri et al la incidencia de Falla Cardiaca en el grupo de Insulina Glargina fue de 3.069 % (3,7).

De un estudio retrospectivo de Juhaeri et al incluyendo 65, 619 pacientes, cuyo objetivo fue comparar las tasas de incidencia de falla cardiaca, infarto agudo de miocardio y EVC de tipo isquémico en pacientes con DM2 usando diferentes tipos de Insulina. Los pacientes incluidos fueron pacientes con historia de DM2, y al menos una prescripción de alguna insulina durante el periodo de Mayo de 2001 a Julio de 2007. Para el grupo de Insulina Glargina se identificó un riesgo de 1.03 (95%IC: [0.90, 1.18]) para el desarrollo de Falla Cardiaca, de 1.00 (95%IC: [0.83, 1.20]) para Evento Vascular Cerebral de tipo Isquémico, y de 0.81 (95%IC: [0.65, 1.02]) para Infarto Agudo de Miocardio. La asociación entre la Insulina Glargina e Infarto Agudo de Miocardio fue estadísticamente significativa

($p= 0.075$). La incidencia de Falla Cardíaca en el grupo de Insulina Glargina fue de 3.069% (95%IC: [2.78, 3.34%]). Las tasas de incidencia de eventos CV en el grupo de insulina glargina fueron similares al grupo de insulinas de acción larga e intermedia, excepto en el caso de Infarto Agudo de Miocardio, en el que en el grupo de Insulina Glargina existe una tendencia a la baja, sin embargo fue no significativo (7).

Sulfonilureas

Las sulfonilureas son fármacos con efecto secretagogo mediante la unión a los canales de potasio sensible a ATP de las células betas pancreáticas, manteniendo cerrados estos canales y así permitir la entrada de iones calcio a las células, dando como resultado el incremento en la liberación por parte de la célula beta de insulina por medio de exocitosis. El uso de estos medicamentos no se ha asociado con retención de sodio o presencia de edema. A la fecha ningún estudio clínico aleatorizado ha evaluado el efecto del manejo con sulfonilureas sobre el grupo de pacientes con IC establecida (4).

Inhibidores de SGLT2

Esta clase de fármacos reduce de forma modesta los niveles de HbA1C comparado con otras terapias de antidiabéticos, a través de aumentar la excreción urinaria de glucosa. Varios estudios han evaluado los mecanismos subyacentes a los inhibidores de SGLT2 y han mostrado que estos fármacos reducen el estrés oxidativo, mejoran la función endotelial y modulan las vías neurohumorales, además de efectos antiinflamatorios. Estos fármacos debido a su efecto diurético reducen el volumen plasmático sin presentarse activación neurohormonal, teniendo un rol de suma importancia en la función miocárdica. Se han involucrado múltiples efectos favorables de estos medicamentos en la adiposidad visceral, niveles de hematocrito, presión arterial y perfil de lípidos(4).

Los estudios más conocidos de esta clase de fármacos en cuanto a seguridad CV es el EMPAREG OUTCOME y el estudio CANVAS. Los resultados del estudio EMPAREG OUTCOME, evaluaron a Empagliflozina, mostraron una disminución pronunciada en uno de los MACE más importantes, en la muerte CV, sobre todo en pacientes con DM2 y enfermedad CV establecida. Asimismo, hubo beneficios en la reducción del número de hospitalizaciones por Falla Cardíaca. El estudio CANVAS que evaluó Canagliflozina mostró una reducción en el número de hospitalizaciones por Falla Cardíaca y reducción en la progresión de enfermedad renal (3).

Esta clase de nuevos fármacos se recomiendan de forma muy fuerte para aquellos pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida, en especial pacientes con IC crónica, pues en varios estudios se ha demostrado reducción en el número de hospitalizaciones por Falla Cardíaca.

Agonistas de Receptor de GLP-1

Los fármacos tipo agonistas del receptor de GLP-1 son agentes inyectables, que disminuyen los niveles séricos de glucosa por varios mecanismos: incrementando la secreción de insulina por vía dependiente de glucosa, disminuyendo los niveles postprandiales de glucagón, enlenteciendo el vaciamiento gástrico, causar saciedad y por ende, reducir la ingesta de calorías. Esta clase de medicamentos por sí solos no incrementan el riesgo de hipoglucemia. Además de la disminución de los niveles séricos de glucosa, existen beneficios de su uso como pérdida ponderal y reducción modesta de la presión arterial sistólica (4).

Los agentes de esta clase como Liraglutide y Semaglutide han mostrado reducción en algunos estudios en el riesgo CV de forma significativa cuando se comparan con placebo. Sin embargo, en estudios en animales se ha evidenciado que esta clase de medicamentos incrementan el consumo de glucosa miocárdico. Algunas terapias de antidiabéticos pueden mejorar el pronóstico CV en poblaciones de alto riesgo, pero los pacientes con Falla Cardíaca prevalente o basal podrían no beneficiarse de esto. La FDA ha aprobado la indicación para el uso de Liraglutide y empagliflozina para reducir específicamente el riesgo CV. No obstante, existen algunos estudios en proceso que muestran que Liraglutide no mejora los resultados clínicos en especial en pacientes con Falla Cardíaca con FEVI reducida (3,4).

Sitagliptina: un inhibidor de Dipeptidil Peptidasa – 4

La Sitagliptina pertenece a una de las familias llamados inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa 4 (DPP4), aprobado para el manejo de pacientes adultos con DM2 en más de 130 países. De forma natural, la DPP4 es una enzima que inactiva mediante hidrólisis a las hormonas incretinas (incluyendo el Péptido-1 similar al Glucagón [GLP-1, por sus siglas en inglés] y el Péptido Insulinotrópico Glucosa-dependiente [GIP, por sus siglas en inglés]. Las incretinas son liberadas por el intestino a lo largo del día y sus niveles se aumentan con las comidas. Cuando las concentraciones de glucosa sérica se elevan, el GLP-1 y GIP tienen como acción aumentar la síntesis y liberación de insulina, y como efecto la captación tisular de glucosa y reducción de la liberación de glucagón. El mecanismo de acción de Sitagliptina es inhibir la inactivación de las hormonas incretinas por la DPP-4, y por lo tanto favoreciendo la respuesta de la insulina dependiendo de los niveles de glucosa sérica (8).

En cuanto a la farmacocinética, Sitagliptina tiene una absorción rápida después de una dosis única de 100 mg, con una concentración pico en plasma de 1 a 4 horas postdosis; su absorción oral no es afectada por las comidas. Su biodisponibilidad absoluta es del 87%. La fracción del fármaco reversiblemente unido a las proteínas es del 38%. El 80% de la dosis administrada es eliminada sin cambios por la orina, un 16% es convertida a metabolitos inactivos por medio de CYP3A4, y en menor extensión por CYP2C8. La vida media de eliminación es de 12.4 horas (8).

En cuanto a su excreción, el ajuste de dosis de Sitagliptina es requerido en pacientes con una Depuración de Creatinina moderada (30 a < 50 ml/min, corresponde a 50 mg/día) a severa (< 30 ml/min, corresponde a 25 mg/día), incluyendo pacientes en diálisis; en pacientes con Depuración de creatinina de 50 a < 80 ml/min no se requiere ajuste de dosis. Debido a su metabolismo hepático limitado, la enfermedad hepática severa no afecta la farmacocinética del fármaco.(8)

La Sitagliptina mejora la función de las células beta pancreática, y hasta ahora no se han demostrado efectos marcados en los índices de resistencia o sensibilidad a la insulina. En términos de disminución del nivel de HBA1c a las 24 semanas, la Sitagliptina se ha demostrado no-inferior a la metformina. La monoterapia o la terapia combinada con este fármaco tiene efectos neutrales en el peso corporal, los pacientes experimentan pequeños cambios del peso corporal basal (de -1.7 a +1.8 Kg) durante una terapia de 54 semanas. No tiene efectos marcados en el perfil sérico de lípidos(8).

En cuanto a los efectos adversos descritos de Sitagliptina se mencionan infecciones de vías respiratorias superiores, nasofaringitis y cefalea, de leve a moderada intensidad. El fármaco *per se* tiene una baja probabilidad de causar hipoglucemia. No hay un incremento en el riesgo de cáncer (carcinoma pancreático) en pacientes tratados con Sitagliptina u otro inhibidor de DPP4 comparado con pacientes que no han sido expuestos a estos fármacos; por otra parte, el grupo de inhibidores de DPP4 se les ha asociado con un riesgo para desarrollar pancreatitis aguda (RR 1.78; CI 95% 1.13-2.81; $p = 0.01$); sin embargo, la FDA y Agencias Europeas concluye que los datos disponibles son inconsistentes y que no debe hacerse esta relación causal (8).

La incidencia de forma general de eventos adversos relacionados a Sitagliptina, con base a un estudio prospectivo de Aschner et al de más de 1000 pacientes comparando sitagliptina con metformina, este último como considerándolo como tratamiento estándar, fue más baja la incidencia de efectos adversos en general en el grupo de sitagliptina (11.6%) que en el grupo metformina (20.7%), debido principalmente a la mayor incidencia de eventos adversos gastrointestinales en el grupo metformina: diarrea (19 vs 57%), náusea (6 vs 16%), dolor abdominal (11 vs 20%), vómito (2 vs 7%), dispepsia (1 vs 7%), gastritis (6 vs 11%). Hipoglucemia generalmente leve ocurrió con baja incidencia en ambos grupos, 1.7% en el grupo de sitagliptina versus 3.3% en el grupo metformina. En cuanto a la disminución de peso corporal en el grupo de sitagliptina (-0.9 Kg) fue menor comparado con el grupo metformina (-1.9 Kg) a las 24 semanas de tratamiento. No se menciona ningún caso de pancreatitis o cáncer pancreático (6).

Hasta el momento en base a las guías clínicas internacionales de manejo terapéutico de DM2 se establece al grupo de medicamentos antidiabéticos tipo Inhibidores de DPP4 como fármacos de segunda línea en todo paciente con DM2, sin embargo, se ha propuesto a la Sitagliptina y a este grupo de fármacos como agentes que incluso se pueden emplear de primera línea. Uno de los estudios que han evaluado esta posibilidad es el estudio de Aschner et al, desarrollando un estudio prospectivo, multicéntrico, doble ciego sobre la eficacia de la monoterapia de sitagliptina versus metformina en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 quienes eran vírgenes a tratamiento antidiabético, con Hb1AC entre 6.5 y 9.0%. El objetivo de su estudio fue demostrar la no-inferioridad de sitagliptina comparado con metformina basándose en el cambio en Hb1AC en las primeras 24 semanas de tratamiento. Contando con una muestra de 1050 sujetos, se aleatorizaron 1:1 por grupo. Se encontró que la diferencia entre ambos grupos (grupo sitagliptina -0.43% vs grupo metformina -0.57%) en cuanto a la reducción de HbA1C fue del 0.14%, menor del criterio previamente establecido para no-inferioridad (<0.40%). Concluyeron que la monoterapia inicial con sitagliptina fue no-inferior a metformina en cuanto al control glucémico medido por reducción de HbA1c en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 vírgenes a tratamiento médico previo (6).

Inhibidores de DPP4 y riesgo de Falla Cardíaca

Los inhibidores de la DPP4 se incluyen en las guías de manejo internacionales para la DM2, y se refieren a esta clase de medicamentos como un grupo de segunda línea después de la metformina con base en los estudios clínicos hasta ahora realizados.

Los resultados con los Inhibidores de DPP4 en relación con el riesgo de IC han sido discordantes hasta este momento, como en el estudio **SAVOR-TIMI 53** (Scirica et al, 2013) con Saxagliptina comparado con placebo aleatorizándose pacientes con DM2 con alto riesgo de eventos cardiovasculares, en este estudio se encontró un aumento de la incidencia de IC en el grupo tratado con este IDPP4. **SAVOR-TIMI 53** mostró una tasa excesiva de hospitalización por falla cardíaca en el grupo Saxagliptina, un incremento del 27% comparado con placebo (4); el riesgo de hospitalización por falla cardíaca fue significativamente más alto en pacientes con historia de IC, ERC, o un nivel basal elevado de NT-proBNP (OR 1.27, 95% IC 1.07-1.51, $p = 0.007$) (8–10). No hubo diferencia en cuanto al resultado primario compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o evento cerebral vascular de tipo isquémico entre el grupo de Saxagliptina y el grupo control (4).

Por otro lado, en el estudio **EXAMINE** (White et al, 2013) con Alogliptina, un inhibidor de DPP4, en este estudio se aleatorizaron 5, 380 pacientes con DM2 y Síndrome Coronario Agudo. Como resultado principal no hubo diferencia en cuanto al resultado primario compuesto de Mortalidad por todas las causas, IM no-fatal, EVC isquémico no-fatal, Revascularización urgente debido a Angina Inestable y Admisión hospitalaria por Falla Cardíaca (4). Los resultados mostraron un cambio no significativo en la tasa de hospitalización por IC descompensada en el grupo de pacientes con IC establecida y DM2 en manejo con Alogliptina comparado con el tratamiento estándar (OR 1.19, 95% IC 0.90-1.58) (9,11).

Un estudio de Casos y Controles realizado en población norteamericana (Weir et al, 2014), incluyéndose 7,620 sujetos, relaciona a la Sitagliptina con eventos cardiovasculares como Falla Cardíaca; en él los pacientes tratados con Sitagliptina presentaron un incremento del riesgo de hospitalización por Falla Cardíaca que los pacientes sin tratamiento con Sitagliptina (OR: 1,84; IC 95%: 1,16-2,92) (12).

Posteriormente, se publicó el estudio **TECOS** (Green et al, 2015), un gran estudio multicéntrico, controlado, aleatorizado, doble ciego, el cual se realizó para evaluar la seguridad cardiovascular a largo plazo de la adición de Sitagliptina al manejo estándar comparado con el manejo estándar sólo, en pacientes adultos (≥ 50 años de edad) con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida. Fueron sometidos a aleatorización 14, 735 pacientes de diciembre de 2008 a julio de 2012, con una mediana de seguimiento de 3.0 años (máximo 5.7 años). Del análisis por intención a tratar se demostró que no hubo diferencia significativa en la tasa de hospitalización por falla cardíaca, la cual fue reportada en 228 pacientes en el grupo de Sitagliptina (3.1%), y 229 pacientes en el grupo control (3.1%) (HR 1.00; IC 95%: 0.83-1.20; $p = 0.98$), y en cuanto al rubro Muerte por cualquier causa, ocurrió ésta en 547 pacientes en el grupo de Sitagliptina (7.5%) y 537 pacientes en el grupo placebo (7.3%) (HR 1.01; IC 95%: 0.90-1.14; $p = 0.88$). Las conclusiones del estudio fueron: 1) la adición de Sitagliptina a la terapia estándar de pacientes con control glucémico no afecta de forma subsiguiente las tasas de eventos cardiovasculares ateroscleróticos mayores; 2) el grupo con la terapia Sitagliptina no estuvo asociado con cambios en la tasas de Hospitalización por descompensación de la IC (OR 1.00), 3) la terapia con Sitagliptina no cambió las tasas de muerte por cualquier causa, muerte Cardiovascular, o muerte no-Cardiovascular, y no hay diferencias notables entre los grupos con respecto a causas específicas de muerte, incluyendo infección (9).

El estudio **PROLOGUE** (Oyama et al, 2016) es un estudio multicéntrico, aleatorizado y prospectivo de 2 años realizado en Japón para evaluar el efecto inhibitorio de la Sitagliptina en la progresión de la aterosclerosis basándose en el grosor de la íntima-media en las arterias carótidas valorados por ultrasonografía (13). De este estudio se han realizado análisis *post hoc* de ciertos subgrupos. En cuanto al subgrupo de pacientes en quienes se realizó ECOTT, las mediciones correspondieron a los 0, 12 y 24 meses de seguimiento. Como marcador de llenado diastólico se encuentra la Razón de Onda Precoz de la Velocidad de Flujo Transmitral diastólico (E) / Onda Precoz de la Velocidad Anular Mitral Diastólico (e'). También se midió y calculó la FEVI. Se encontró al final del análisis que en el grupo de Sitagliptina hubo de forma significativa una atenuación del incremento anual de E/e' comparado con el grupo placebo; no hubo diferencia significativa en el tamaño del VI, en la FEVI, y en los niveles de NT-proBNP. Se concluye que el añadir Sitagliptina al régimen de DM2 convencional tiene un efecto protector en la función diastólica cardíaca en pacientes DM2. De las limitaciones del estudio es que el ECOTT no fue desarrollado en toda la población del estudio solamente fue en un subgrupo, existiendo así sesgo de selección (14).

Continúa la controversia a pesar los múltiples estudios de evaluación de la seguridad cardiovascular de los Inhibidores de DPP4, siendo la familia de antidiabéticos más estudiada. El mecanismo exacto involucrado en el riesgo incrementado de hospitalización por falla cardíaca con algunos inhibidores DPP4 actualmente es desconocido (8). Algunos investigadores apuntan que los diferentes

inhibidores de DPP4 poseen una distinta selectividad para blancos diferentes a GLP-1, lo que podría explicar su variación en el riesgo de Falla Cardíaca (4).

Discrepancia en los resultados sobre Sitagliptina y Seguridad Cardiovascular

No queda duda de la eficacia en el control glucémico establecido de la Sitagliptina en el amplio espectro de pacientes con DM2, incluyendo pacientes obesos, ancianos, y nefrópatas, y en aquellos con enfermedad CV establecida, de la tolerancia adecuada del fármaco debido a efectos adversos que en su mayoría son de leves a moderados pero que no obligan al paciente a suspender por esta razón el medicamento, de un régimen oral una vez al día, del potencial bajo de interacciones farmacológicas. Sin embargo, la seguridad CV de la Sitagliptina no es muy clara a pesar del estudio TECOS, amplio estudio que mostró que en pacientes con DM2 y enfermedad CV establecida no incrementa las tasas de eventos ateroscleróticos mayores y no incrementa la tasa de hospitalización por descompensación de la IC comparado con placebo (8,9).

Varios factores y mecanismos han sido propuestos para explicar las posibles diferencias en los resultados con respecto al riesgo de hospitalización por falla cardíaca secundario al uso de algunos inhibidores DPP4, incluyendo 1) diferencias en el diseño de estudio (ejemplo, el grado de riesgo cardiovascular, población de estudio [proporción de pacientes con IC de forma basal], registro y definición de falla cardíaca), 2) diferencias farmacológicas intrínsecas (incremento modesto de hipoglucemia con algunos inhibidores DPP4 [potencialmente llevando a estimulación crónica del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona y sus resultados adversos subsecuentes como Falla Cardíaca sintomática]), 3) la interacción entre inhibidores DPP-4 y los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA), en la cual existe una inhibición de sustancia P y/o Neuropeptido Y mediada por los inhibidores DPP4 (llevando a una vasoconstricción inducida simpáticamente) (8).

Estudios clínicos de Sitagliptina y caracterización de casos de Falla Cardíaca incidente y establecida

En la revisión sistemática de Green et al, se incluyeron estudios publicados sobre la evaluación de la seguridad cardiovascular de fármacos antidiabéticos, de un total de 4,478 estudios se incluyeron para la revisión sistemática 21 estudios, de los cuales sólo 3 estudiaban inhibidores de DPP4. El objetivo del trabajo fue evaluar la caracterización de los casos de Falla Cardíaca basales e incidentes en los estudios clínicos publicados hasta el momento (3).

Se menciona que del total de estudios evaluados, para los casos de Falla Cardíaca incidentes no se reportó en ningún estudio los grados de clase funcional, la fracción de eyección del VI en aquellos pacientes con ECOTT, ni tampoco se midieron niveles de Péptido Natriurético. Sólo en 15 de los estudios existe caracterización las hospitalizaciones por Falla Cardíaca. Esta revisión sistemática de Green et al señala y da una llamada de atención a los estudios siguientes sobre seguridad CV y antidiabéticos, puesto que los estudios evaluados tienen en común de que existe una caracterización limitada en cuanto a la prevalencia basal, de casos de Falla Cardíaca Incidentes, el grado de severidad de Falla Cardíaca, así como los detalles de los casos de hospitalizaciones por Falla Cardíaca (3).

MATERIALES Y MÉTODOS

I. TIPO DE ESTUDIO

Estudio de Casos y Controles

II. DELIMITACIÓN ESPACIO-TEMPORAL

El estudio se realizó en el Hospital General “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez”, del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (I.S.S.S.T.E.), en la Ciudad de México.

La unidad de investigación fueron expedientes clínicos, para ello gracias al apoyo del personal del servicio de Estadística y el personal del servicio de Farmacia se realizó una búsqueda de los registros de los últimos dos años a la fecha (del 01 de mayo de 2016 al 01 de mayo de 2018) de los pacientes derechohabientes que estuvieran en este periodo en manejo con Sitagliptina y los pacientes en manejo con Insulina Glargina. Una vez realizado esto, se procedió a realizar una base de datos única que incluyera a los dos grupos de estudio, tanto el grupo de pacientes con Sitagliptina y el grupo de pacientes con Insulina Glargina.

Se realiza un Oficio de Convenio sobre el Préstamo de Expedientes dirigida al Jefe de Archivo y al Jefe de Consulta Externa del Hospital General “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez”, una vez aceptada se calendariza la revisión en sala de los expedientes clínicos durante el mes de Julio del presente año para la captura de las variables de interés para el proyecto.

Los datos incluidos en la base de datos incluyeron datos de identificación del paciente, si cumplía o no los criterios de inclusión, razón del motivo de exclusión o eliminación en su caso, tiempo de diagnóstico de la Diabetes Mellitus tipo 2, Tasa de Filtración Glomerular Estimada, tiempo de tratamiento en meses de los fármacos en estudio, en caso de desarrollar Falla Cardíaca (catalogado por los criterios de Framingham) en relación a los fármacos se capturaban datos del momento de aparición y caracterización clínica del evento incluida la estadificación mediante clase funcional basal y del evento mediante la tabulación de la NYHA. También se incluyeron datos sobre comorbilidades de importancia, y en caso de haber desarrollado algún evento clínico mayor de tipo cardiovascular durante el tiempo de tratamiento con algún fármaco en estudio.

III. MUESTRA POBLACIONAL

El cálculo de la muestra poblacional se realizó considerando una incidencia del 1 % de hospitalización por Insuficiencia Cardíaca en pacientes tratados con Sitagliptina y de 4 % en pacientes tratados con Insulina, con una razón de momios a detectar de 2, un nivel de seguridad del 95%, una potencia del 80% y un control por cada caso, se requieren 424 casos y 424 controles.

Frecuencia de exposición entre los casos	0.01
Frecuencia de exposición entre los controles	0.04
Razón de momios a detectar	2.00
Nivel de seguridad	0.95
Potencia	0.80
Número de controles por caso	1
Tamaño Muestral Mínimo	
Casos	424
Controles	424

Figura 1. Datos empleados para el Cálculo de Muestra para Prueba de Hipótesis en estudios de Casos y Controles

Fórmula:

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} \frac{\left[\frac{1}{P_1^*(1-P_1^*)} + \frac{1}{P_2^*(1-P_2^*)} \right]}{[\log_e(1-\epsilon)]^2}$$

Figura 2. Fórmula para el Cálculo de Muestra para Prueba de Hipótesis en estudios de casos y controles

IV. PROCEDIMIENTO

En base a la totalidad de registros de pacientes de Mayo 2016 a Mayo 2018 incluidos en la base de datos del Servicio de Farmacia del Hospital “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez” de los pacientes en tratamiento con Sitagliptina y la lista de los pacientes con Insulina Glargina, todos ellos se incluyeron en la base de datos de nuestro estudio.

Las variables que se obtuvieron fueron tiempo de evolución de Diabetes Mellitus tipo 2, tiempo de tratamiento en meses de Sitagliptina, Insulina Glargina o Metformina, si desarrolló algún evento de Falla Cardíaca, Criterios de Framingham, grado de severidad según NYHA del evento de Falla Cardíaca, presencia de MACE, Comorbilidades, valores de laboratorio como creatinina sérica, glucosa sérica en ayuno, perfil lipídico, si cuenta con ECOTT durante el tiempo de administración del tratamiento, entre otras. Se aplicaron criterios de inclusión, exclusión y eliminación (**Ver Figura 3**). Se obtuvieron dos grupos:

Grupo Sitagliptina-Metformina: Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, entre 50 a 80 años de edad, con una TFG_e mayor igual a 30 ml/min/1.73 m², sin cardiopatía conocida, siendo visto en la consulta externa del Hospital “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez”, ISSSTE, bajo tratamiento para Diabetes Mellitus tipo 2 con el esquema de Sitagliptina y Metformina, sin cualquier tipo de insulina, sin otro antidiabético oral diferente a estos. Es el grupo caso.

Grupo Insulina Glargina-Metformina: Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, entre 50 a 80 años de edad, con una TFG_e mayor igual a 30 ml/min/1.73 m², sin cardiopatía conocida, siendo visto en la consulta externa del Hospital “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez”, ISSSTE, bajo tratamiento para Diabetes Mellitus tipo 2 con el esquema de Insulina Glargina y Metformina, sin cualquier tipo de otro antidiabético oral diferente a Metformina. Es el grupo control.

Una vez establecidos los dos grupos de pacientes se realizó pareamiento de los grupos de estudio con base a sexo y a la edad. Obteniéndose de esta forma grupos de estudio más homogéneo.

Se describieron las características epidemiológicas y clínicas basales previas al inicio de tratamiento con Sitagliptina e Insulina Glargina. Posteriormente, se estimó el riesgo de aparición de Falla Cardíaca, el riesgo de hospitalización por Falla Cardíaca, el riesgo en cuanto a los diversos grados de severidad de Falla Cardíaca del tratamiento de Sitagliptina comparado con el tratamiento de Insulina Glargina. Se analizó cada una de los diferentes tipos de comorbilidad en búsqueda de significancia estadística relacionadas con el tratamiento con Sitagliptina.

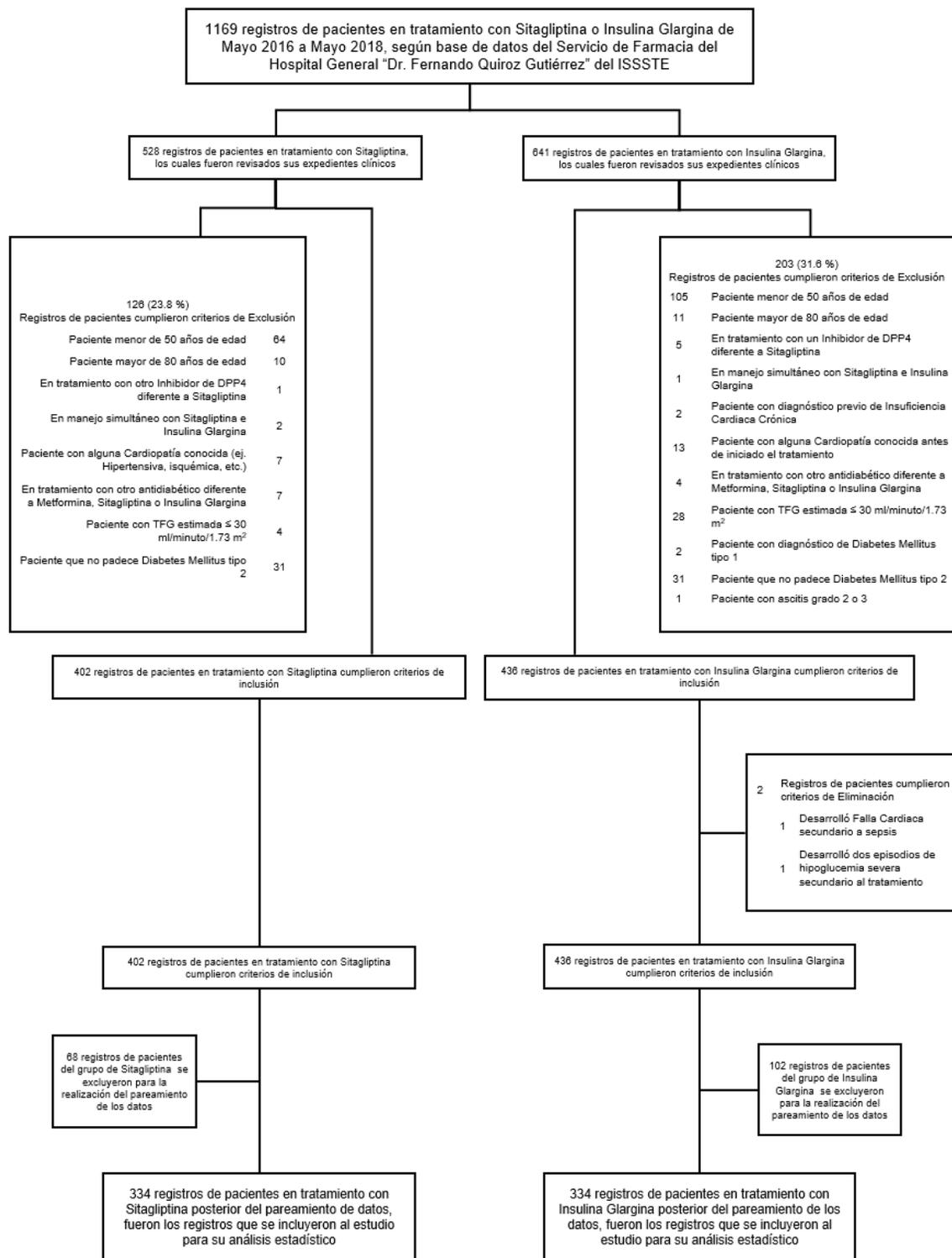


Figura 3. Diagrama de flujo de exclusiones, eliminaciones y posterior al pareamiento de los grupos

V. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los pacientes deben cumplir los siguientes criterios de inclusión para participar en el estudio:

- Ambos sexos
- Registros de pacientes con edad en el momento actual de ≥ 50 años pero ≤ 80 años
- Registros de pacientes con antecedente de Diabetes Mellitus tipo 2 independientemente del tiempo de evolución, en tratamiento de base con Metformina
- Registros de pacientes procedentes de la Consulta Externa del Hospital General Fernando Quiroz Gutiérrez del I.S.S.S.T.E de los últimos dos años a la fecha
- Registros de pacientes bajo tratamiento con Insulina Glargina o Sitagliptina
- Registros de pacientes con una TFGe mayor o igual a 30 ml/min/1.73 m² previo al comienzo de la prescripción de los medicamentos tanto de Sitagliptina como de Insulina Glargina

VI. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Registros de pacientes que se conozcan con alergia o intolerancia a la Sitagliptina
- Registros de pacientes menores de 50 años y mayores de 80 años de edad
- Registros de pacientes que se encuentre en tratamiento con otro fármaco tipo inhibidor de DPP4 aprobado que no sea Sitagliptina (Linagliptina, Saxagliptina, Vildagliptina, Alogliptina)
- Registros de pacientes que se encuentre bajo tratamiento con ambos fármacos (Sitagliptina e Insulina Glargina) en el mismo momento
- Registros de pacientes que nunca hayan estado bajo tratamiento con Sitagliptina ni con Insulina Glargina en algún momento registrado en el expediente clínico
- Registros de pacientes con diagnóstico previo de Insuficiencia Cardíaca Crónica y Enfermedad Cardiovascular Crónica como: Hipertensión Arterial Sistémica, Cardiopatía Isquémica, Hipertensión Arterial Pulmonar, Valvulopatía, Arritmias cardíacas.
- Registros de pacientes que se encuentren en tratamiento con Sulfonilureas, análogo del GLP-1, Tiazolidinedionas, u otro tipo de Insulina que no sea Insulina Glargina.
- Registros de pacientes que cuenten con una TFGe menor de 30 ml/min/1.73 m² previo al comienzo de la prescripción tanto de Sitagliptina como de Insulina Glargina
- Registros de pacientes que tengan diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1
- Registros de pacientes que no padezcan Diabetes Mellitus tipo 2
- Registros de pacientes con Cirrosis hepática asociado a Ascitis grado 2 o 3

VII. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Registros de pacientes que en su historia clínica se indique la suspensión de los fármacos en estudio secundario a efectos adversos propios de los medicamentos
- Registros de pacientes que hayan desarrollado Falla Cardíaca secundario a sepsis, infarto agudo de miocardio, sobrecarga hídrica iatrogénica, tamponade cardíaco, arritmia cardíaca, anemia, tóxicos, insuficiencias valvulares.
- Registros de pacientes que tengan antecedente de haber desarrollado Cetoacidosis Diabética, Estado Hiperosmolar no cetósico, y que por lo tanto requiriera la suspensión temporal o definitiva de Sitagliptina o Insulina Glargina durante su hospitalización.
- Registros de pacientes con antecedente de episodios repetidos de Hipoglucemia severa (dos o más en las que el paciente requiera asistencia) a pesar de la reducción o interrupción de medicamentos antidiabéticos.
- Expedientes con información incompleta o dudosa, poco clara, que no permita la identificación precisa de las variables de estudio.

VIII. PLAN DE ANÁLISIS

Una vez revisados los expedientes clínicos de los pacientes, los resultados fueron procesados en una base de datos creada en el paquete estadístico SPSS versión 22.

Se realizarán análisis de tendencia central y dispersión. Las variables dicotómicas se describirán como frecuencia absoluta y relativa (a manera de porcentaje) y se compararán mediante chi cuadrada. Las variables numéricas se describirán con los estadísticos de tendencia central y dispersión. El cálculo de riesgo, se realizará mediante un análisis de regresión logística y razón de momios. Según la distribución de los datos, se realizarán pruebas paramétricas y no paramétricas.

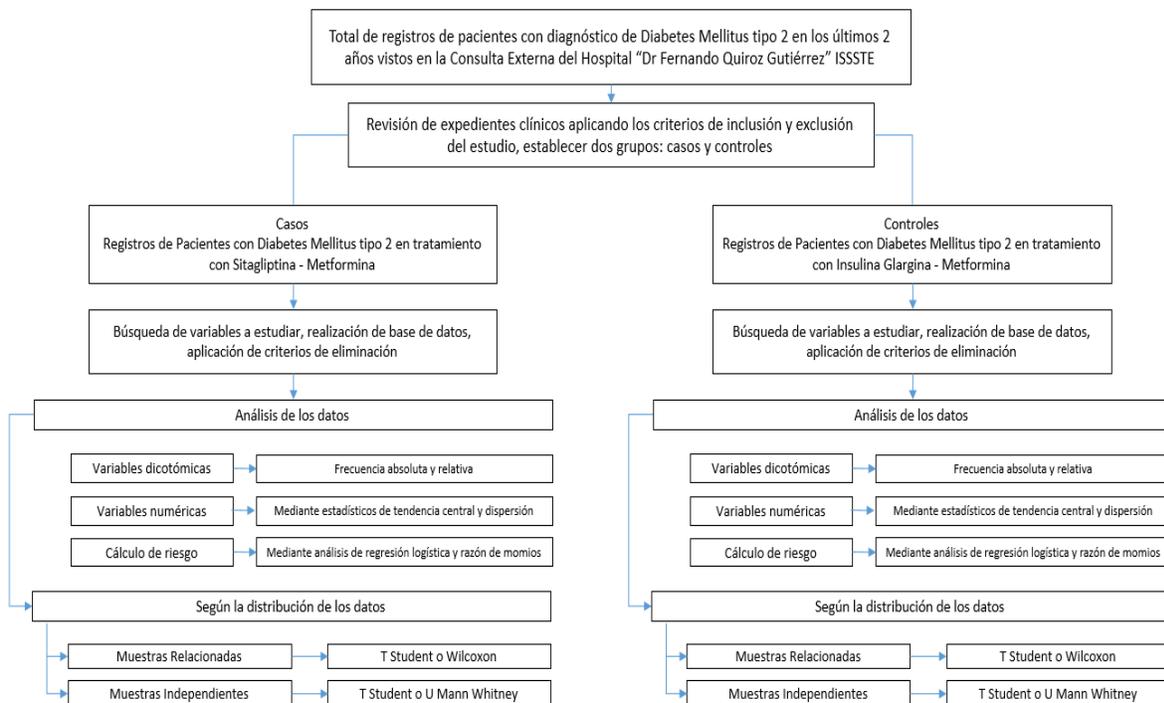


Figura 4. Diagrama de Plan de Análisis de datos

IX. RECURSOS HUMANOS

Dr. Gerardo Callejas Hernández. Cargo: Médico Adscrito de Medicina Interna del Hospital General Fernando Quiroz Gutiérrez ISSSTE. Investigador principal y director de tesis. Colaboró en la identificación de la muestra, revisión de expedientes y recopilación de la información y en la interpretación de resultados.

D en C. Daniel López Hernández. Cargo: Profesor invitado. Asesor metodológico. Colaboró en el diseño del protocolo, análisis estadístico de la información, interpretación de resultados y en la generación de manuscritos.

Dra. Martha Esmeralda Ceballos Domínguez. Cargo: Médico Adscrito Cardiólogo del Hospital General Fernando Quiroz Gutiérrez, ISSSTE. Investigador asociado. Colaboró en la discusión.

Dr. Melgarejo Estefan Emmanuel. Cargo: Jefe de la Coordinación de Enseñanza del Hospital General Fernando Quiroz Gutiérrez, ISSSTE. Asesor metodológico. Colaboró en el diseño del protocolo, análisis estadístico de la información e interpretación de resultados.

Dr. César Bárcena Molina. Cargo: Residente de cuarto año del servicio de Medicina Interna del Hospital General Fernando Quiroz Gutiérrez ISSSTE. Investigador secundario, se encargó de la identificación de la muestra, revisión de expedientes, recopilación de la información y creación de base de datos. Asimismo, en el análisis e interpretación de datos y generación de manuscritos.

X. RECURSOS MATERIALES

Insumos de escritorio y papelería

1. Una computadora portátil y una de escritorio
2. Una impresora
3. Cinco cuadernos
4. Una calculadora científica
5. 10 plumas de tinta negra

XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se realizará con base a la normatividad legal correspondiente para estudios de investigación en salud establecida por la Secretaria de Salud y señalada en Ley General de Salud y el REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de servicios de atención médica y REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Podemos indicar que el presente estudio comprende el análisis de tratamientos médicos que contribuyeron al conocimiento de la práctica médica clínica; la prevención y control de uno de los varios problemas de salud que se consideran prioritario para la población mexicana.

Este estudio se basa en los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, como es el código de Helsinki, las Guías de buena práctica clínica para estudios en humanos, Nüremberg y la carta general de los derechos de los pacientes; además de que es un estudio que no expone a riesgos ni daños innecesarios a ningún individuo, ya que sólo se analizará el expediente clínico; por tal motivo todos los datos procedentes de los pacientes serán manejados con confidencialidad y de acuerdo a los criterios y recomendaciones emitidas por la LEY FEDERAL DE PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES EN POSESIÓN DE LOS PARTICULARES, la NOM-012-SSA3-2012 y Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012 del expediente clínico. El procesamiento de los datos, se realizará bajo los preceptos de la ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares. Sólo podrán tener acceso a los datos las personas autorizadas para tal efecto de acuerdo a las disposiciones generales, los principios de protección de datos personales, de los derechos de los titulares de los datos personales, del ejercicio de los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, de la transferencia de datos, del procedimiento de derechos, del procedimiento de verificación y demás disposiciones en dicha ley.

La presente investigación contemplará los principios Bioéticos de beneficencia; este estudio permitirá prevenir enfermedades del corazón, contribuirá al conocimiento médico favoreciendo no sólo el tratamiento oportuno de los pacientes sino salvará vidas de pacientes que desconocen padecer esta condición. Principio de no maleficencia: en ningún caso se manipulará la información y no se le causará daño. Principio de justicia los datos del expediente serán tratados de igual forma sin distinción de ningún tipo y con confidencialidad, con base en las recomendaciones del Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de Datos Personales INAI, en posesión de los particulares. Además, los nombres de los pacientes serán cambiados por una número de identificación; solo los investigadores del estudio, el Comité de Ética del Hospital y las agencias regulatoria nacionales (COFEPRIS) podrán tener acceso a la información completa. Los datos publicados en la tesis o artículo no lo identificarán de ninguna forma a los pacientes. Los

involucrados en el estudio se comprometen a guardar en todo momento la confidencialidad de los datos.

Los autores declaramos no tener conflicto de interés.

RESULTADOS

Población de estudio

De los 1,169 pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, de 50 a 80 años de edad, con una TFG estimada mayor igual a 30 ml/min/1.73 m², estando bajo tratamiento con Sitagliptina o Insulina Glargina, vistos en la Consulta Externa entre Mayo de 2016 a Mayo de 2018 en el Hospital General “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez”, I.S.S.S.T.E., Ciudad de México, cumplieron criterios de inclusión 838 pacientes, 402 pacientes del grupo de Sitagliptina versus 436 pacientes del Grupo de Insulina Glargina, excluyéndose 126 y 203 pacientes, respectivamente a cada grupo, y eliminándose 2 pacientes del grupo de Insulina Glargina (**Figura 3**).

Una vez realizado esto, se procedió con el análisis estadístico, se realizó pareamiento (“matching”) de los datos entre ambos grupos de acuerdo a sexo y edad, intentando reducir en la medida de lo posible el sesgo de confusión, haciendo dos grupos de tratamiento con un número de pacientes idéntico según las variables de sexo y edad, generando para ambos grupos un valor muestral para cada uno de 334 pacientes (**Figura 3**), dando un total de pacientes de 668 para su análisis estadístico.

Características demográficas, clínicas y comorbilidades de la población

Del grupo de Sitagliptina - Metformina, el total de pacientes analizados fueron 334, de los cuales 172 (51.5 %) fueron Hombres y 162 (48.5%) fueron Mujeres, el 60.2% correspondieron al grupo etario de 50 a 65 años de edad, el promedio de edad fue de 63.5 años.

Según el tiempo de evolución en años de la Diabetes Mellitus tipo 2, el subgrupo de >5 a 10 años de evolución representan 59.0%, seguidos por el subgrupo de >10 a 20 años de evolución representando el 20.1%, y en tercer lugar el subgrupo de >1 a 5 años de evolución representando el 17.7% (**Figura 5**). El promedio del tiempo de evolución de DM2 fue de 8.3 años.

De las comorbilidades presentadas por los pacientes antes del inicio del tratamiento antidiabético en estudio fueron las mencionadas en la **Tabla 1**. Las más representativas de este grupo fueron Enfermedad Acido Péptica con 13.8%, Hipotiroidismo en 9.3%, EPOC 9.6%, y el antecedente de Tabaquismo en 24.9%; sin embargo, las comorbilidades que obtuvieron una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupo de estudio fueron Depresión ($p=0.001$), Migraña ($p=0.011$), Enfermedad ácido péptica ($p<0.001$) y el antecedente de Infección por VIH ($p=0.015$).

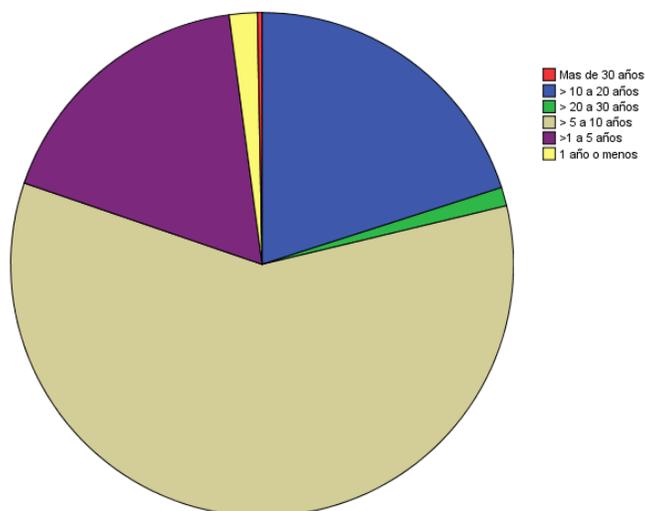


Figura 5. Tiempo de evolución de Diabetes Mellitus tipo 2 para el grupo Sitagliptina-Metformina

Del grupo de Insulina Glargina - Metformina, el total de pacientes analizados, el porcentaje de Hombres, el porcentaje de Mujeres y el promedio de edad fueron similares al grupo de Sitagliptina-Metformina debido al pareamiento que se realizó previo al análisis de los datos.

Según el tiempo de evolución en años de la Diabetes Mellitus tipo 2, el subgrupo más grande fue el de >10 a 20 años de evolución el cual representó el 53.0%, seguidos por el subgrupo de >5 a 10 años de evolución con 28.7%, seguidos en tercer lugar por el subgrupo de >20 a 30 años de evolución representando el 13.5% (**Figura 6**). El promedio del tiempo de evolución de DM2 en este grupo de estudio fue de 13.0 años. Del grupo de pacientes con Insulina Glargina-Metformina, el promedio de unidades de Insulina Glargina aplicadas de forma subcutánea fue de 22 unidades, con un rango intercuartil de 15 a 28 unidades (**Ver Tabla 6**).

De las comorbilidades presentadas por los pacientes antes del inicio del tratamiento antidiabético en estudio fueron las mencionadas en la **Tabla 1**. Las más representativas de este grupo fueron Depresión 13.2%, Hipotiroidismo 12.3%, EPOC 7.8% y el antecedente de Tabaquismo en 25.7%. Las comorbilidades con significancia estadística ya fueron señaladas previamente.

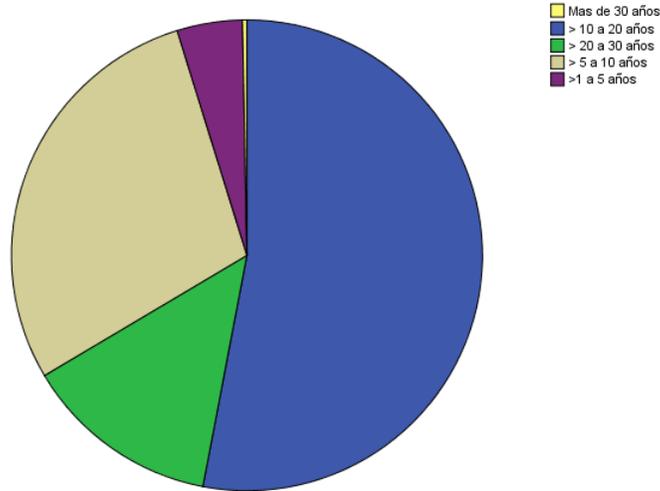


Figura 6. Tiempo de evolución de Diabetes Mellitus tipo 2 para el grupo Insulina Glargina-Metformina

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población previo al inicio de tratamiento en estudio				
VARIABLES	Población total, N=668	Sitagliptina con Metformina, n=334	Insulina Glargina con Metformina, n=334	Valor p
Hombre	344, 51.5; (47.9-55.1)	172, 51.5; (46.1-57.5)	172, 51.5; (46.4-57.2)	NS
Mujer	324, 48.5; (44.9-52.1)	162, 48.5; (42.5-53.9)	162, 48.5; (42.8-53.6)	NS
Comorbilidades:				
EPOC	58, 8.7; (6.6-10.8)	32, 9.6; (6.6-12.6)	26, 7.8; (5.1-10.8)	NS
Tabaquismo	169, 25.3; (22-28.7)	83, 24.9; (20.1-29.3)	86, 25.7; (21.3-30.5)	NS
Hipotiroidismo	72, 10.8; (8.7-13)	31, 9.3; (6.3-12.9)	41, 12.3; (8.7-15.9)	NS
Epilepsia	5, 0.7; (0.1-1.5)	3, 0.9; (0-2.1)	2, 0.6; (0-1.5)	NS
Depresión	63, 9.4; (7.3-11.7)	19, 5.7; (3.3-8.4)	44, 13.2; (9.6-17.4)	0.001
Trastorno de Ansiedad	6, 0.9; (0.3-1.6)	5, 1.5; (0.3-2.7)	1, 0.3; (0-0.9)	NS
Demencia	5, 0.7; (0.1-1.3)	2, 0.6; (0-1.5)	3, 0.9; (0-2.1)	NS
Migraña* (Fisher)	11, 1.6; (0.7-2.7)	10, 3; (1.2-4.8)	1, 0.3; (0-0.9)	0.011
TIA previo al uso de medicamentos	4, 0.6; (0.1-1.2)	2, 0.6; (0-1.5)	2, 0.6; (0-1.5)	NS
Secuelas de EVC	3, 0.4; (0-1)	1, 0.3; (0-0.9)	2, 0.6; (0-1.5)	NS
Vértigo	12, 1.8; (0.9-2.8)	6, 1.8; (0.6-3.3)	6, 1.8; (0.6-3.3)	NS
Cáncer Mama	3, 0.4; (0-1)	0, 0; (0-0)	3, 0.9; (0-2.1)	NS
Cáncer Renal	3, 0.4; (0-1)	0, 0; (0-0)	3, 0.9; (0-2.1)	NS
Enfermedad Acido Péptica	62, 9.3; (7.2-11.4)	46, 13.8; (10.5-17.7)	16, 4.8; (2.7-7.2)	<0.001
SII	13, 1.9; (1-3)	7, 2.1; (0.9-3.9)	6, 1.8; (0.6-3.3)	NS
Infección por VIH	7, 1; (0.4-1.9)	0, 0; (0-0)	7, 2.1; (0.6-3.9)	0.015

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. VIH: virus de inmunodeficiencia humana. EVC: enfermedad cerebro vascular. TIA: ataque isquémico transitorio (transient ischemic attack)

Tabla 2. Niveles séricos basales correspondientes a la función renal, perfil lipídico y Hemoglobina glucosilada								
VARIABLES	Media	DE.	Rango	Mínimo	Máximo	Mediana	RIC	
TFGe N= 668	77.59	18.876	94	33	127	78.00	63.00	93.00
Creatinina sérica N= 668	.928	.2223	1.8	.3	2.1	.900	.800	1.100
Colesterol Total n= 461	184.90	39.087	244	55	299	187.00	157.50	207.50
Triglicéridos n= 461	182.19	84.197	547	52	599	164.00	129.00	229.00
HDL-c n= 240	45.90	10.817	80	16	96	46.00	39.00	51.75
LDL-c n= 239	111.11	32.896	195	12	207	106.00	91.00	134.00
VLDL-c n= 224	37.80	20.199	109	10	119	31.00	26.00	47.00
HbA1c n= 277	8.248	1.1423	7.7	6.3	14.0	8.100	7.500	8.700

TFGe: tasa de filtración glomerular estimada (en ml/min/1.73 m²). HDL-c: colesterol de alta densidad (en mg/dl). LDL-c: Colesterol de baja densidad (en mg/dl). VLDL-c: colesterol de muy baja densidad (en mg/dl). HbA1c: hemoglobina glucosilada medido (en %). Creatinina sérica medido en mg/dl, RIC: rango intercuartil.

Dentro de la caracterización de nuestra población, previo al inicio de administración de los medicamentos en estudio (Sitagliptina e Insulina Glargina), el promedio de nivel sérico de Creatinina en el total de la población fue de 0.928 mg/dl (RIC 0.8 – 1.1 mg/dl), y el promedio de Tasa de Filtrado Glomerular estimada por fórmula de CKD-EPI fue de 77.59 ml/min/1.73 m² (RIC 63 – 93 ml/min/1.73 m²) (**Ver Tabla 2**).

Del perfil de lípidos basal sólo en pacientes en los que hubo registro en el expediente clínico, los niveles basales de Colesterol Total el promedio fue 184.9 mg/dl, Triglicéridos 182.1 mg/dl, HDL-c de 45.9 mg/dl, LDL-c de 111.1 mg/dl. El nivel de HbA1c promedio con el que se inició el tratamiento anti diabético en estudio fue 8.24%, con un Rango Intercuartil de 7.5 a 8.7% (**Ver Tabla 2**).

Características clínicas posteriores al comienzo del tratamiento

Antes de mencionar las características y la presencia de eventos de Falla Cardíaca, es importante mencionar el tiempo de uso de los medicamentos en estudio. Para la Sitagliptina, el tiempo de uso continuo de este fármaco en promedio fue de 32.0 meses (2.6 años), con un rango intercuartil de 12 a 46 meses. El tiempo promedio de uso continuo de Insulina Glargina fue de 61.7 meses (5.1 años), con un rango intercuartil de 24 a 99 meses. Cabe mencionar, que el fármaco metformina, siendo un fármaco de primera línea, fue el fármaco anti diabético estando en su mayoría desde el momento del diagnóstico de DM2, por lo que este medicamento se inició antes de la prescripción de sitagliptina y de insulina glargina, de ahí que el promedio de uso continuo de metformina fue de 127.5 meses (10.6 años), con un rango intercuartil de 72 a 168 meses de uso (**Ver Tabla 3**).

VARIABLES	Media	DE.	Rango	Mínimo	Máximo	Mediana	RIC
TUC de Sitagliptina N= 334	32.07	22.614	142	2	144	27.00	12.00 46.00
TUC de Metformina N= 668	127.53	66.623	357	3	360	108.00	72.00 168.00
TUC de Glargina N= 334	61.76	42.556	215	1	216	52.00	24.00 99.00

TUC: tiempo de uso continuo (en meses). RIC: rango intercuartil.

Diagnóstico de Falla Cardíaca y evaluación de los Criterios de Framingham

Al evaluar la Aparición de Falla Cardíaca, en nuestra población hubo 20 casos (3%) que desarrollaron Falla Cardíaca, 6 casos del grupo de Sitagliptina-Metformina (correspondiendo al 1.8% del total para este grupo) y 14 casos del grupo de Insulina Glargina-Metformina (correspondiendo al 4.2% del total para este subgrupo. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p > 0.005$) (**Ver tabla 4**).

La determinación del diagnóstico de Falla Cardíaca se basó a los criterios de Framingham, compuesto por 8 criterios mayores y 6 criterios menores (**Ver tabla 4**). De nuestra población ningún caso desarrolló los siguientes criterios: Para los criterios mayores Edema Agudo Pulmonar, Reflejo Hepatoyugular, Tercer ruido cardíaco, Pérdida Ponderal >4.5 Kg en 5 días en respuesta al manejo terapéutico, y en criterios menores Hepatomegalia, los cuales el valor de p es No determinado.

Para los criterios Mayores, el caso de Cardiomegalia hubo 7 casos en la población de estudio, de ellos hubo 3 casos (0.9%) para el grupo Sitagliptina-Metformina y 4 casos (1.2%) para el grupo Insulina Glargina-Metformina. Cardiomegalia resultó ser una variable sin diferencia significativa entre ambos grupos ($p > 0.005$).

El caso de Plétora Yugular, hubo 2 casos en la población de estudio, los cuales sólo se presentaron en el grupo Insulina Glargina-Metformina. Plétora Yugular resultó ser una variable sin diferencia significativa entre ambos grupos ($p > 0.005$).

El caso de Disnea Paroxística Nocturna/Ortopnea, en total para la población de estudio hubo 16 casos, de los cuales 5 casos (1.5%) se presentaron en el grupo Sitagliptina-Metformina, y 11 casos (3.3%) en el grupo Insulina Glargina-Metformina. A pesar de esto esta variable resultó sin diferencia significativa entre ambos grupos ($p > 0.005$).

El caso de Estertores Pulmonares, sólo hubo 1 caso el cual se presentó en el grupo Insulina Glargina-Metformina. Esta variable resultó sin diferencia significativa entre ambos grupos ($p > 0.005$).

Tabla 4. Eventos desarrollados posterior al inicio y durante el tratamiento farmacológico				
VARIABLES	Población total, N=668	Sitagliptina con Metformina, n=334	Insulina Glargina con Metformina, n=334	Valor p
FC	20, 3; (1.8-4.5)	6, 1.8; 0.6-3.3)	14, 4.2; (2.1-6.3)	NS
Criterios Mayores de Framingham				
Edema Agudo Pulmonar	0, 0; (0-0)	0, 0; (0-0)	0, 0; (0-0)	ND
Cardiomegalia	7, 1; (0.3-1.9)	3, 0.9; (0.0-2.1)	4, 1.2; (0.3-2.4)	NS
Reflejo Hepatoyugular	0, 0; (0-0)	0, 0; (0-0)	0, 0; (0-0)	ND
Plétora Yugular	2, 0.3; (0-0.7)	0, 0; (0-0)	2, 0.6; (0-1.5)	NS
DPN u Ortopnea	16, 2.4; (1.3-3.6)	5, 1.5; (0.3-3.0)	11, 3.3; (1.5-5.4)	NS
Estertores Pulmonares	1, 0.1; (0-0.4)	0, 0; (0-0)	1, 0.3; (0.0-0.9)	NS
Tercer Ruido Cardíaco	0, 0; (0-0)	0, 0; (0-0)	0, 0; (0-0)	ND
PP	0, 0; (0-0)	0, 0; (0-0)	0, 0; (0-0)	ND
Criterios Menores de Framingham				
Edema de Tobillos	27, 4; (2.5-5.5)	12, 3.6; (1.8-5.7)	15, 4.5; (2.4-7.2)	NS
Disnea de Esfuerzo	21, 3.1; (1.8-4.5)	8, 2.4; (0.9-4.2)	13, 3.9; (1.8-6.3)	NS
Hepatomegalia	0, 0; (0-0)	0, 0; (0-0)	0, 0; (0-0)	ND
Tos Nocturna	1, 0.1; (0-0.4)	0, 0; (0-0)	1, 0.3; (0-0.9)	NS
Derrame Pleural	2, 0.3; (0-0.7)	1, 0.3; (0-0.9)	1, 0.3; (0-0.9)	NS
Taquicardia	1, 0.1; (0-0.4)	1, 0.3; (0-0.9)	0, 0; (0-0)	NS
Clase Funcional con el grado mayor de FC (según NYHA) reportado en notas post Tratamiento				
Grado II	15, 2.25; (0.9-3)	5, 1.5; (0.3-3)	10, 3.0; (0.9-4.2)	NS
Grado III	4, 0.6; (0.1-1.2)	1, 0.3; (0-0.9)	3, 0.9; (0-2.1)	NS
Grado IV	1, 0.1; (0-0.4)	0, 0; (0-0)	1, 0.3; (0-0.9)	NS
Lugar de diagnóstico de FC				
Hospitalizaciones por FC μ	1, 0.1; (0-0.4)	0, 0; (0-0)	1, 0.3; (0-0.9)	NS
Admisión a Urgencias	4, 0.6; (0.1-1.3)	2, 0.6; (0-1.5)	2, 0.6; (0-1.5)	NS
Consulta Externa	14, 2.1; (0.9-3.3)	4, 1.12; (0-2.1)	11, 3.3; (1.5-5.4)	NS
Presencia de MACE durante el tratamiento				
MACE durante tratamiento	2, 0.3; (0-0.7)	1, 0.3; (0-0.9)	1, 0.3; (0-0.9)	NS
Angina inestable	1, 0.1; (0-0.4)	1, 0.3; (0-0.9)	0, 0; (0-0)	NS
EVC no fatal	1, 0.1; (0-0.4)	0, 0; (0-0)	1, 0.3; (0-0.9)	NS
Comorbilidades presentes al término de la evaluación del estudio				
Neuropatía diabética	328, 49.1; (45.2-53)	129, 38.6; (33.5-43.4)	199, 59.6; (54.5-64.7)	<0.001
Retinopatía diabética	164, 24.6; (21.3-28)	50, 15; (11.1-18.9)	114, 34.1; (29-38.9)	<0.001
Post-operado de Pie diabético	2, 0.3; (0-0.7)	1, 0.3; (0-0.9)	1, 0.3; (0-0.9)	NS
Dislipidemia	169, 25.3; (22.2-28.7)	115, 34.4; (29.6-39.8)	54, 16.2; (12.6-20.1)	<0.001
Glaucoma	54, 8.1; (6.1-10.2)	16, 4.8; (2.7-7.2)	38, 11.4; (8.1-15)	0.003
Catarata	32, 4.8; (3.3-6.4)	6, 1.8; (0.6-3.6)	26, 7.8; (5.1-10.8)	<0.001
Osteoartritis	18, 2.7; (1.5-4)	6, 1.8; (0.6-3.3)	12, 3.6; (1.8-5.7)	NS
Osteoporosis £	4, 0.6; (0.1-1.2)	1, 0.3; (0-0.9)	3, 0.9; (0-2.1)	NS
Hiperuricemia	21, 3.1; (1.8-4.6)	7, 2.1; (0.6-3.6)	14, 4.2; (2.1-6.3)	NS
Esteatosis hepática	29, 4.3; (2.8-6)	23, 6.9; (4.2-9.6)	6, 1.8; (0.6-3.3)	0.002
Cirrosis hepática	6, 0.9; (0.3-1.6)	4, 1.2; (0.3-2.4)	2, 0.6; (0-1.5)	NS
Obesidad	208, 31.1; (27.5-34.6)	114, 34.1; (29.3-39.2)	94, 28.1; (23.1-32.6)	NS
Síndrome Metabólico	57, 8.5; (6.4-10.6)	11, 3.3; (1.5-5.1)	46, 13.8; (10.5-17.7)	<0.001

£ Diagnóstico de Osteoporosis. μ Hospitalizaciones por Falla Cardíaca con el tratamiento. FC: diagnóstico de falla cardíaca según los criterios de Framingham. VIH: virus de inmunodeficiencia humana. MACE: mayor adverse cardiovascular events (Eventos cardiovasculares adversos mayores). PP: pérdida ponderal ≥ 4.5 Kg en 5 días con el tratamiento. DPN: disnea paroxística nocturna. SII: síndrome de intestino irritable. EVC: enfermedad vascular cerebral. TIA: transient ischemic attack (ataque isquémico transitorio).

Al revisar los Criterios menores, la variable Edema de tobillos, fue el criterio de Framingham más frecuente de todos, hubo 27 casos, de los cuales 12 casos (3.6%) se presentaron en el grupo

Sitagliptina-Metformina y 15 casos (4.5%) en el grupo Insulina Glargina-Metformina. A pesar de su alta frecuencia la variable resultó sin diferencia significativa entre ambos grupos ($p > 0.005$).

El caso de la variable Disnea de esfuerzo, el segundo criterio de Framingham en frecuencia, hubo 21 casos en la población de estudio, de ellos 12 casos (3.6%) se presentaron en el grupo Sitagliptina-Metformina y 15 casos (4.5%) en el grupo Insulina Glargina-Metformina. Esta variable resultó sin diferencia significativa entre ambos grupos ($p > 0.005$).

Para la variable Tos Nocturna, hubo sólo 1 caso, el cual se presentó en el grupo Insulina Glargina-Metformina. Esta variable resultó sin diferencia significativa entre ambos grupos ($p > 0.005$).

La variable Derrame pleural, se presentaron dos casos en la población en estudio, 1 caso (0.3%) para ambos grupos de estudio. Esta variable resultó sin diferencia significativa entre ambos grupos ($p > 0.005$).

Finalmente la variable Taquicardia, hubo sólo 1 caso, el cual se presentó en el grupo Sitagliptina-Metformina. Resultó sin diferencia significativa entre ambos grupos ($p > 0.005$).

De acuerdo al Tiempo de Aparición de Falla Cardíaca medido en meses, esto es, desde el inicio del tratamiento en estudio hasta la aparición del primer evento de Falla Cardíaca, el promedio de toda la población incluida corresponde a 60.6 meses (5.0 años) **Ver Tabla 5**. En específico, para el grupo Sitagliptina-Metformina fue de 33.8 meses (2.8 años), y para el grupo Insulina Glargina-Metformina fue de 72.07 meses (6.0 años).

VARIABLES	Media	DE.	Rango	Mínimo	Máximo	Mediana	RIC
Edad	63.53	8.473	29	50	79	63.00	56.00 70.00
TE	10.73	5.653	29	1	30	9.00	6.00 14.00
T AFC	60.60	38.522	108	14	122	55.00	24.75 95.50
TAMACE	14.00	4.243	6	11	17	14.00	11.00

T AFC: tiempo de aparición de Falla Cardíaca (medido en meses y desde el inicio del tratamiento). TAMACE: tiempo de aparición de MACE (medido en meses y desde el inicio del tratamiento). TE: Tiempo de Evolución de la Diabetes Mellitus tipo 2.

Caracterización de los eventos de Falla Cardíaca desarrollados post-tratamiento

De los 20 casos de Falla Cardíaca diagnosticados en nuestra población de estudio, sabiendo que 6 casos se presentaron en el grupo Sitagliptina-Metformina, y 14 casos en el grupo Insulina Glargina-Metformina. Ya una vez caracterizados los casos con base a los signos y síntomas, ahora se caracterizarán con base a la severidad utilizando la escala funcional de la NYHA (**Ver tabla 4**).

Del total de pacientes que desarrollaron Falla Cardíaca Clase funcional II de la NYHA (15 casos, 2.25%), 5 casos se presentaron en el grupo Sitagliptina-Metformina y 10 casos en el grupo Insulina Glargina-Metformina. La diferencia fue estadísticamente no significativa ($p > 0.005$).

De los pacientes que desarrollaron FC Clase funcional III de la NYHA, que en total fueron 4 (0.6%), 2 casos se presentaron en cada grupo de estudio. La diferencia fue estadísticamente no significativa ($p > 0.005$).

Sólo 1 caso del total de pacientes desarrolló Falla Cardíaca Clase Funcional IV de la NYHA, perteneciente al grupo Insulina Glargina-Metformina. La diferencia fue estadísticamente no significativa ($p > 0.005$).

En cuanto al lugar de diagnóstico de la Falla Cardíaca (**Ver tabla 4**) hubo tres escenarios Hospitalización, Servicio de Urgencias, y Consulta Externa. Para el grupo Insulina Glargina-Metformina hubo 1 caso en el que el diagnóstico se realizó en Hospitalización, 3 casos para los que el diagnóstico requirió manejo en Urgencias Adultos sin requerir Hospitalización, y 11 casos los cuales el diagnóstico de Falla Cardíaca se realizó en Consulta Externa requiriendo la prescripción de diuréticos para su manejo ambulatorio.

Para el grupo Sitagliptina-Metformina, en cuyo grupo hubo 6 casos de Falla Cardíaca, de los cuales 4 casos se diagnosticaron y se manejaron en Consulta Externa, y 2 casos diagnosticados y requiriendo su manejo en el servicio de Urgencias sin necesidad de hospitalización. Tanto para la variable Hospitalización por FC, Admisión a Urgencias, Consulta Externa no hubo valor de p ($p > 0.005$) que indicara diferencia significativa entre ambos grupos.

Análisis de Asociación entre la presencia de Falla Cardíaca y grados funcionales con el tratamiento con Sitagliptina

Cabe mencionar que para el análisis de asociación, el grupo control fue el grupo Insulina Glargina-Metformina (**Ver tabla 6**); para el análisis de asociación se empleó análisis por regresión logística. Para el caso de Falla Cardíaca, el valor beta es de -0.872, con tendencia a ser factor protector, una Razón de Momios de 0.418, con IC 95% 0.159 a 1.102, sin embargo, el valor de $p > 0.005$, resultando no ser estadísticamente significativo, sin ser factor protector.

Para la variable Falla Cardíaca grado II de NYHA, el valor de beta es -0.479, con una razón de momios de 0.619, con IC 95% 0.200 a 1.913, con valor de $p > 0.005$, resultando no ser estadísticamente significativo.

Para la variable Falla Cardíaca grado III de NYHA, el valor de beta es -1.105, con una razón de momios de 0.331, con IC 95% muy amplio de 0.034 a 3.202, con valor de $p > 0.005$, resultando no

ser estadísticamente significativo. Para la variable FC grado IV no es posible realizar el cálculo debido a que sólo hubo un caso.

Al agruparse los diversos grados de NYHA de Falla Cardíaca, en la variable Falla Cardíaca grado II al IV de NYHA, el valor de beta es -0.712, con una razón de momios de 0.491, con IC 95% de 0.182 a 1.324, con valor de $p > 0.005$, resultando no ser estadísticamente significativo.

Tabla 6. Análisis de asociación entre la presencia de falla cardíaca y grados funcionales con el tratamiento de Sitagliptina*

Variable	B	RM	IC95%	Valor p
Falla cardíaca	-0.872	0.418	0.159-1.102	0.078
FC grado II	-0.479	0.619	0.200-1.913	0.405
FC grado III	-1.105	0.331	0.034-3.202	0.340
FC grado IV	-15.395	0.000	ND	0.994
FC grados II al IV	-0.712	0.491	0.182-1.324	0.160

RM: razón de momios. IC: intervalo de confianza. ND: no determinado. FC: falla cardíaca. * Se usó como grupo control los pacientes manejados con insulina glargina.

Presencia de MACE desarrollados post-tratamiento

Para el caso de la presencia de MACE (Eventos Cardiovasculares Adversos Mayores) durante el tiempo de tratamiento, hubo 2 casos, uno para cada grupo de estudio (**Ver Tabla 4**). 1 caso de Angina Inestable en el grupo Sitagliptina-Metformina tratándose de un paciente de 73 años de edad, de 9 años de evolución de DM2, que presentó un evento de Angina Inestable, a los 17 meses de haber iniciado el tratamiento con Sitagliptina añadido a su manejo previo con Metformina. El evento de MACE del grupo Insulina Glargina-Metformina, un caso de EVC no-fatal de tipo isquémico, el cual ocurrió en un paciente femenino de 64 años de edad, de 26 años de evolución de DM2, a los 11 meses de haberse añadido a su manejo Insulina Glargina. Tanto para la variable Angina Inestable como EVC no-fatal, siendo los dos MACE que se presentaron, el valor de p fue <0.005 , sin resultar diferencia significativa entre ambos grupos (**Ver Tabla 5**).

Comorbilidades presentes al término de la evaluación del estudio

Las comorbilidades presentes al término de la evaluación, es decir, las comorbilidades expresadas en las últimas notas del expediente clínico cercanas a Mayo de 2018, se obtuvieron una serie de patologías para pacientes de ambos grupos de estudio. Las variables de este tipo que resultaron estadísticamente significativas fueron Neuropatía diabética, Retinopatía diabética, Dislipidemia, Glaucoma, Catarata, Esteatosis hepática, Síndrome metabólico, los cuales se desglosarán. El resto

de variables resultaron ser variables sin diferencia significativa (valor de $p > 0.005$) los cuales no se desglosarán, pero podrán verse en la **Tabla 4**.

La variable Retinopatía diabética desarrollada en 328 pacientes de nuestra población, para el grupo Sitagliptina-Metformina hubo 129 pacientes y para el grupo Insulina Glargina-Metformina hubo 199 casos, la diferencia es estadísticamente significativa obteniendo un valor de $p < 0.001$.

La variable Neuropatía diabética desarrollada en 164 pacientes de nuestra población, para el grupo Sitagliptina-Metformina hubo 50 pacientes y para el grupo Insulina Glargina-Metformina hubo 114 casos, la diferencia es estadísticamente significativa obteniendo un valor de $p < 0.001$.

La variable Dislipidemia desarrollada en 169 pacientes de nuestra población, para el grupo Sitagliptina-Metformina hubo 115 pacientes y para el grupo Insulina Glargina-Metformina hubo 54 casos, la diferencia es estadísticamente significativa obteniendo un valor de $p < 0.001$.

La variable Glaucoma desarrollada en 54 pacientes de nuestra población, para el grupo Sitagliptina-Metformina hubo 16 pacientes y para el grupo Insulina Glargina-Metformina hubo 38 casos, la diferencia es estadísticamente significativa obteniendo un valor de $p = 0.003$.

La variable Catarata desarrollada en 32 pacientes de nuestra población, para el grupo Sitagliptina-Metformina hubo 6 pacientes y para el grupo Insulina Glargina-Metformina hubo 26 casos, la diferencia es estadísticamente significativa obteniendo un valor de $p < 0.001$.

La variable Esteatosis hepática desarrollada en 29 pacientes de nuestra población, para el grupo Sitagliptina-Metformina hubo 23 pacientes y para el grupo Insulina Glargina-Metformina hubo 6 casos, la diferencia es estadísticamente significativa obteniendo un valor de $p = 0.002$.

La variable Síndrome metabólico desarrollada en 57 pacientes de nuestra población, para el grupo Sitagliptina-Metformina hubo 11 pacientes y para el grupo Insulina Glargina-Metformina hubo 46 casos, la diferencia es estadísticamente significativa obteniendo un valor de $p < 0.001$.

Últimos laboratorios registrados en el expediente clínico

Tomando registro de los últimos laboratorios realizados y estando en el expediente clínico, se hace mención del promedio del valor sérico para toda la población de estudio, mencionándose asimismo el rango intercuartil, el valor mínimo y el valor máximo (**Ver Tabla 7**).

Para el valor de glucosa en ayuno, el promedio fue de 136.01 mg/dl, con un rango intercuartil de 112 a 149, un mínimo de 30 y un máximo de 359 mg/dl.

Para el valor de colesterol total, el promedio fue 181.73 mg/dl, con un rango intercuartil de 156 a 204, con un mínimo de 62 y un máximo de 278 mg/dl.

Para el valor de Triglicéridos, el promedio fue de 177 mg/dl, con un rango intercuartil de 114 a 212, con un mínimo de 52 y un máximo de 973 mg/dl.

Para el valor de HDL-c, el promedio fue de 44.3 mg/dl, con un rango intercuartil de 35 a 53, con un mínimo de 21 y un máximo de 84 mg/dl.

Para el valor de LDL-c, el promedio fue de 120.0 mg/dl, con un rango intercuartil de 89 a 150, con un mínimo de 13 y un máximo de 241 mg/dl.

Para el valor de VLDL-c, el promedio fue de 38.3 mg/dl, con un rango intercuartil de 22 a 43, con un mínimo de 10 y un máximo de 195 mg/dl.

Para el valor de HbA1c, la última registrada en el expediente clínico, el promedio fue de 7.9%, con un rango intercuartil de 7.3% a 8.25%, con un mínimo de 6.0 y un máximo de 11.9%. Es importante mencionar que el promedio de meses transcurridos desde el inicio de los fármacos en estudio hasta la realización del último control de HbA1c fue de 42.7 meses (3.56 años).

Variables	Media	DE.	Rango	Mínimo	Máximo	Mediana	RIC	
Glucosa en ayuno	136.01	39.847	329	30	359	129.50	112.00	149.00
Colesterol Total	181.73	36.057	216	62	278	186.00	156.00	204.00
Triglicéridos	177.91	94.341	921	52	973	156.00	114.00	212.00
HDL-c	44.37	10.740	63	21	84	44.00	35.00	53.00
LDL-c	120.09	42.030	228	13	241	113.00	89.00	150.00
VLDL-c	38.33	24.410	185	10	195	32.00	22.00	43.00
HbA1c	7.916	1.0331	5.9	6.0	11.9	7.800	7.300	8.250
TMT -UC- de Hb1AC	42.79	34.951	165	2	167	31.00	14.50	60.00
NUA de Glargina en 24 hrs	21.92	8.773	39	6	45	20.00	15.00	28.00

NUA: número de unidades aplicadas de Glargina en 24 hrs. TMT: tiempo en meses transcurridos. UC: último control. HDL-c: colesterol de alta densidad (en mg/dl). LDL-c: Colesterol de baja densidad (en mg/dl). VLDL-c: colesterol de muy baja densidad (en mg/dl). HbA1c: hemoglobina glucosilada medido (en %).

Valores Ecocardiográficos de control

En 6 pacientes se realizó Ecocardiografía transtorácica durante el periodo de administración de los fármacos en estudio, en 6 pacientes se cuenta con valor de FEVI y en 5 casos se cuenta con valor de TAPSE (**Ver tabla 8**). El valor promedio de FEVI de los casos mencionados es de 61.7%, y el valor promedio de TAPSE fue de 22.17. El valor mínimo de FEVI y TAPSE fue 52% y 19, respectivamente. El valor máximo de FEVI y TAPSE fue 72% y 24, respectivamente.

Tabla 8. Valores Ecocardiográficos desarrollados								
VARIABLES	Media	DE.	Rango	Mínimo	Máximo	Mediana	RIC	
FEVI en porcentaje n = 6	61.71	6.945	20	52	72	60.00	56.00	67.00
TAPSE n = 5	22.17	1.941	5	19	24	22.50	20.50	24.00

FEVI: fracción de ejecución del ventrículo izquierdo. TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion.

DISCUSIÓN

La discrepancia de los hallazgos del uso de Sitagliptina, y en general de los inhibidores de DPP-4, se relacionan principalmente a la metodología empleada en cada uno de los estudios, como bien lo señala Scott et al, que van desde el diseño de estudio, el tipo de población que se estudia, evidentemente la definición de casos de Falla Cardíaca, y las diferencias farmacológicas intrínsecas.

En los diversos estudios, en buena parte de la amplia gama de estudios de Sitagliptina y Seguridad cardiovascular, los pacientes incluidos en los estudios son pacientes de edad adulta, pero sobre todo sabiéndose con cardiopatía, pacientes que incluso ya cuentan con el diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca establecida. El riesgo de diseñar este tipo de estudios en la población con cardiopatía son los sesgos potenciales. Se menciona que de forma general los estudios se dividen dos: estudios que su objetivo es la identificación de pacientes con Falla Cardíaca incidente, y el segundo tipo son estudios en lo que la muestra sean pacientes con Falla Cardíaca prevalente o establecida y el objetivo sea identificar los pacientes con descompensación de la misma.

El estudio realizado cumple con el objetivo de estimar el riesgo asociado con la aparición, el grado de severidad, así como la identificación del número de hospitalizaciones por Falla Cardíaca relacionados con la administración de Sitagliptina versus Insulina Glargina, en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 sin enfermedad cardiovascular hasta el momento conocida en el Hospital General "Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez". Para realizar esto se realizó un estudio de casos y controles, obteniéndose una base de datos tanto de pacientes en tratamiento con Sitagliptina como de pacientes con Insulina Glargina de los últimos dos años a la fecha vistos en la Consulta Externa, a los cuales se les aplicaron criterios de inclusión, exclusión y eliminación, y posteriormente se realizó un pareamiento de los datos entre ambos grupos. Se eligió Insulina Glargina como medicamento control, principalmente porque en la literatura se le asocia con un riesgo neutro para el desarrollo de Falla Cardíaca, en segundo lugar, por razones de factibilidad del estudio debido a que Insulina Glargina es la insulina ampliamente prescrita, y en tercer lugar, no se eligió metformina como fármaco control debido a que los pacientes que se encuentran en manejo con Metformina sin Sitagliptina añadida o Insulina Glargina añadida, no se encuentran sólo con Metformina sino se encuentran asociados con Sulfonilureas o incluso Tiazolidinedionas.

En primer lugar, nuestra población tiene en promedio una edad de 63.5 años, con un tiempo de evolución de Diabetes Mellitus tipo 2 promedio de 10 años, sin cardiopatía hasta el momento conocida, 51% fueron hombres. La tasa de presentación de Falla Cardíaca en el grupo de Sitagliptina-Metformina fue de 1.8% y para el grupo Insulina Glargina-Metformina fue de 4.2%, resultados muy similares a lo reportado en la literatura, con valores de forma global para estos grupos va de 1 a 5%, y la Clase Funcional según NYHA más frecuente para ambos grupos fue la Clase Funcional II NYHA.

Los criterios de Framingham fueron los criterios diagnósticos de los casos de Falla Cardíaca incidente para nuestro estudio, los cuales presentan una sensibilidad de 96.4% y una especificidad de 38.7%, ninguno de los criterios de Framingham resultaron tener diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.005$). Se realizó análisis de regresión logística para evaluar la asociación de Aparición de Falla Cardíaca y el uso de Sitagliptina, la RM fue de 0.418 (IC 95% 0.159-1.102), aunque la RM señala en apariencia que el uso de Sitagliptina fuera protector, el valor de $p > 0.005$ rechaza esa afirmación, pues señala que el valor es estadísticamente no significativo. De igual forma con un análisis de regresión logística para evaluar la asociación de los grados de Falla Cardíaca según NYHA y el uso de Sitagliptina, la RM fue de 0.491 (IC 95% 0.182-1.324), de forma similar al anterior la RM señala en apariencia que el uso de Sitagliptina fuera protector, pero el valor de $p > 0.005$ rechaza esa afirmación, señalando que esta asociación es estadísticamente no significativa, por lo que no se puede señalar que la Sitagliptina se asocia con grados menores de Falla Cardíaca comparado con el uso de la Insulina Glargina. Tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa entre el número de hospitalizaciones por Falla Cardíaca.

Aunque hubo una diferencia estadísticamente significativa en comorbilidades como depresión, migraña, enfermedad ácido péptica, infección por VIH, son comorbilidades que ya estaban presentes antes de iniciar el tratamiento tanto de Sitagliptina como de Insulina Glargina. Por el contrario, las comorbilidades como neuropatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma, catarata, síndrome metabólico son variables con diferencia estadísticamente significativa, con una mayor prevalencia en el grupo Insulina Glargina. Estas comorbilidades son frecuentes en pacientes con DM2 con tiempo de evolución prolongado de la enfermedad, y en este grupo el promedio de tiempo de evolución de la enfermedad fue de 13 años, comparado con 8.3 años del grupo de Sitagliptina. Existe una diferencia significativa para el caso de dislipidemia y esteatosis hepática, asociándolos al uso de Sitagliptina, comorbilidades que no se han reportado hasta ahora en la literatura, y además sabiendo que la Sitagliptina tiene un efecto neutro sobre el perfil de lípidos, así como en la ganancia de peso.

El caso de la presencia de MACE o Eventos cardiovasculares adversos mayores como lo es IM no-fatal, EVC no-fatal, Angina Inestable, Muerte de causas cardiovasculares, en nuestra base de datos, sólo se presentaron dos casos, uno por cada grupo de estudio, un caso de angina inestable y otro caso por EVC no-fatal, para la presencia por cada MACE individual no hubo diferencia significativa.

Como se ha desarrollado hasta ahora, los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, aunque no se conozcan con alguna cardiopatía, tienen riesgo potencial de desarrollar Miocardiopatía diabética, en la cual existen múltiples mecanismo, y se inicia manifestándose de forma subclínica con remodelamiento del miocardio, hipertrofia del miocardio, disfunción endotelial, posteriormente disfunción diastólica y seguido de disfunción sistólica, y es en este nivel cuando inicia la sintomatología de Falla Cardíaca. El subgrupo de pacientes con ECOTT, que por alguna razón lo

tienen, el 50% de ellos tienen disfunción diastólica con valor de FEVI preservada, y TAPSE en valores normales.

Los resultados de este estudio no afirman el hecho de que el añadir Sitagliptina al manejo con metformina incrementa el riesgo de aparición de Falla Cardíaca, ni tampoco lo defiende puesto que no es estadísticamente significativo.

CONCLUSIONES

- El tratamiento con Sitagliptina en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, entre 50 a 80 años de edad, con una Tasa de Filtrado Glomerular mayor igual a 30 ml/minuto/1.73 m², sin enfermedad cardiovascular conocida, en adición al manejo previo con Metformina, en el Hospital "Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez", I.S.S.T.E., no se asocia con menor riesgo de aparición de casos de Falla Cardíaca incidente, menor severidad de la Falla Cardíaca según criterios de NYHA, ni menor riesgo de hospitalización por Falla Cardíaca comparado con el tratamiento con Insulina Glargina. Por lo tanto se acepta la hipótesis nula de que se asocia con el mismo riesgo al tratamiento con Insulina Glargina.

LIMITACIONES

Después de haber revisado todos los expedientes clínicos de pacientes en manejo con Sitagliptina y de pacientes con Insulina Glargina de los 2 últimos años a la fecha, se evidenció poca caracterización de los casos de Falla Cardíaca, sin descartar en el interrogatorio y en la exploración física, y expuesto en la nota médica la existencia de sintomatología de Falla Cardíaca actual o previa, por lo que no se descartan casos de Falla Cardíaca que hayan ocurrido y no los haya manifestado el paciente en la consulta o no se haya realizado la semiología adecuada. Al ser un estudio retrospectivo se cuenta con el riesgo de sesgos potenciales comparado con estudios prospectivos.

RECOMENDACIONES

- Se recomienda en todo paciente con Diabetes Mellitus tipo 2, teniendo en cuenta que representa potencialmente un paciente con enfermedad cardiovascular, y siendo que la comorbilidad más frecuente es la Falla Cardíaca, es de especial importancia evaluar en cada consulta sintomatología de falla cardíaca, nuevos hallazgos en la exploración física, evaluar todas las comorbilidades antes de iniciar un nuevo tratamiento antidiabético, y en especial se recomienda evaluar a los pacientes de forma periódica en pacientes sintomáticos o no a realizarse un Ecocardiograma transtorácico, en búsqueda de cambios de Miocardiopatía diabética que sólo este tipo de estudio nos puede aportar como la presencia de disfunción diastólica, masa del VI, volumen del VI, FEVI.
- Se recomienda realizar una adecuada semiología de Insuficiencia Cardíaca, emplear múltiples recursos para evaluarla, como el uso de los criterios de Framingham para su diagnóstico, que aunque presenta alta sensibilidad tiene especificidad baja, recursos como ECOTT, electrocardiograma, uso de biomarcadores cardíacos, estadificarla de acuerdo a los criterios de NYHA, clasificarla según la Sociedad Canadiense de Cardiología, sobre todo en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 tanto para casos de Falla Cardíaca incidente como casos de IC crónica estable.
- Se recomienda realizar un estudio de tipo prospectivo evaluando pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 con los mismos criterios empleados en este estudio candidatos a uso de Sitagliptina o cualquier otro Inhibidor de DPP4, pero añadiendo la realización de ECOTT basal y periódicos.
- Hasta el momento no se contraindica el uso de Sitagliptina en pacientes con Insuficiencia Cardíaca crónica estable o cualquier otra cardiopatía, o incluso no se contraindica su uso en pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica Descompensada. Todavía este fármaco representa un agente de segunda línea, por lo que podrá evaluarse en estudios siguientes Sitagliptina con la presencia de metformina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ponikowski P, Voors AA. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol.* 2017;69(12):1119–25.
2. Swoboda PP, McDiarmid AK, et al. Diabetes Mellitus, Microalbuminuria, and Subclinical Cardiac Disease: Identification and Monitoring of Individuals at Risk of Heart Failure. *J Am Hear Assoc.* 2017;6:1–12.
3. Greene SJ, Vaduganathan M, Khan, Muhammad Shahzeb et al. Prevalent and Incident Heart Failure in Cardiovascular Outcome Trials of Patients With Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(12):1379–90.
4. Nassif M, Kosiborod M. Effect of glucose-lowering therapies on heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(5):282–91.
5. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med.* 2003;356:2213–24.
6. Aschner P, Katzeff HL, Guo H, Sunga S, Williams-Herman D, Kaufman KD, et al. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab.* 2010;12(3):252–61.
7. Juhaeri J, Gao S, Dai W. Incidence rates of heart failure, stroke, and acute myocardial infarction among Type 2 diabetic patients using insulin glargine and other insulin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18:497–503.
8. Scott LJ. Sitagliptin : A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs.* 2017;77(2):209–24.
9. Green JB. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232–42.
10. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317–26.
11. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327–35.
12. Weir D. Sitagliptin Use in Patients With Diabetes and Heart Failure. *J Am Coll Cardiol HF.*

2014;2(6):1–10.

13. Oyama J, Murohara T, Kitakaze M, Ishizu T, Sato Y, Kitagawa K, et al. The Effect of Sitagliptin on Carotid Artery Atherosclerosis in Type 2 Diabetes: The PROLOGUE Randomized Controlled Trial. *PLOS Med.* 2016;13(6):e1002051.
14. Yamada H, Tanaka A, et al. Effect of sitagliptin on the echocardiographic parameters of left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes : a subgroup analysis of the PROLOGUE study. *Cardiovasc Diabetol. BioMed Central;* 2017;16(63):1–12.