



Sección de
Riesgo Vascular y
Rehabilitación Cardíaca

Ri♥2

**Evaluación del control glucémico en pacientes con alto riesgo
CARDiovascular y Diabetes mellitus tipo 2 en consultas de
atención primaria y cardiología**

Estudio RiCARD2

Promotor: Sección Riesgo Vascular y Rehabilitación Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología

Coordinador Nacional: Dra. Almudena Castro Conde

Versión del protocolo: V1.2 de 21 de septiembre 2016

FIRMA DEL PROTOCOLO

Para el estudio titulado **“Evaluación del control glucémico en pacientes con alto riesgo cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2 en consultas de atención primaria y cardiología”**,

Confirmando estar de acuerdo en llevar a cabo el estudio de acuerdo al protocolo.

Reconozco ser el responsable de la conducta general del estudio.

Acepto llevarlo a cabo personalmente o supervisar la realización del estudio descrito.

Estoy de acuerdo en asegurar que todos los investigadores y colaboradores asociados que participen en la realización del estudio estarán informados acerca de sus obligaciones y de que existen mecanismos para garantizar que el personal de cada centro participante recibe la información apropiada durante todo el estudio.

Dra. Almudena Castro Conde



Firma del Coordinador Nacional del estudio y Presidenta de la Junta Directiva de la Sección de Riesgo Vascular y Rehabilitación Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología

Fecha: 21 septiembre 2016

INDICE:

- 1. Título del estudio**
- 2. Promotor**
- 3. Fuente de financiación**
- 4. Coordinador Nacional**
- 5. Investigadores Principales**
- 6. Centros donde se prevé realizar el estudio**
- 7. Monitorización**
- 8. Introducción**
- 9. Justificación**
- 10. Objetivos**
 - 10.1. Primario
 - 10.2. Secundarios
- 11. Diseño del estudio**
- 12. Población de estudio**
- 13. Criterios de selección en el estudio**
 - 13.1 Criterios de inclusión en el estudio:
 - 13.2 Criterios de exclusión del estudio:
- 14. Método de trabajo**
 - 14.1 Procedimiento de inclusión
 - 14.2 Procedimientos en la visita del paciente
 - 14.3 Gestión de datos
- 15. Variables**
 - 15.1. Principales

15.2.Secundarias

16. Justificación del tamaño muestral

17. Análisis estadístico

18. Aspectos éticos

18.1 Consideraciones generales.

18.2 Evaluación beneficio-riesgo

18.3 Hoja de información y formulario de consentimiento.

18.4 Confidencialidad de los datos

19. Cronograma del estudio

19.1.Primera fase

19.2.Segunda fase

20. Política de publicación

21. Responsabilidades del investigador coordinador

22. Referencias

1. Título del estudio

Evaluación del control glucémico en pacientes con alto riesgo cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2 en consultas de atención primaria y cardiología

2. Promotor

Sección Riesgo Vascular y Rehabilitación Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología
Calle Ntra. Sra. de Guadalupe, 5,
28028 Madrid

3. Fuente de Financiación

AstraZeneca Farmacéutica Spain S.A. colabora en la financiación de este estudio

4. Coordinador nacional:

Dra. Almudena Castro Conde
Cardióloga
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana 261
28046 Madrid

5. Investigadores Principales

1	Pilar Mazón	Cardiología
2	Xavier García Moll	Cardiología
3	Juan José Gómez Doblás	Cardiología
4	Domingo Marzal	Cardiología
5	Regina Dalmau	Cardiología
6	Vicente Arrarte	Cardiología
7	Juan Carlos Obaya	Atención Primaria
8	Domingo Orozco	Atención Primaria
9	Carlos Brotons	Atención Primaria
10	Enrique Martín Rioboó	Atención Primaria

6. Centros donde se prevé realizar el estudio

1	Pilar Mazón	Complejo Hospitalario-CHUS- Santiago
2	Xavier García Moll	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
3	Juan José Gómez Doblás	Hospital Virgen de la Victoria. Málaga
4	Domingo Marzal	Complejo Hospitalario de Mérida
5	Regina Dalmau	Hospital Universitario La Paz. Madrid
6	Vicente Arrarte	Hospital General de Alicante
7	Juan Carlos Obaya	CS La Chopera Alcobendas. Madrid
8	Domingo Orozco	CS Cabo Huertas, San Juan de Alicante
9	Carlos Brotons	Eap Sardenyà. Barcelona
10	Enrique Martín Rioboó	Centro de Salud Fuensanta. Córdoba.

7. Monitorización

Resemick Madrid
C/ Arturo Soria 334, P1, planta 4B
28033 Madrid

8. Introducción

El buen control metabólico de la glucemia, influye de una manera determinante en las complicaciones microangiopáticas del paciente con diabetes (DM), sin embargo su contribución sobre las complicaciones macroangiopáticas es mucho más modesta, y hasta ahora controvertida. El incremento de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) se asocia con mayor riesgo de eventos cardiovasculares (ECV) pero hasta ahora la reducción de la misma con antidiabéticos no había demostrado disminución de estos ECV.

El estudio EMPA-REG OUTCOME (1) fue publicado recientemente y mostró que añadir empagliflozina, un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), al tratamiento estándar, reducía la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular. Actualmente existen otros dos estudios con iSGLT2 en marcha: DECLARE (2) con dapagliflozina y el CANVAS (3) con canagliflozina que evaluarán también la reducción de eventos cardiovasculares con este grupo de fármacos

En las personas con DM2 la expresión de SGLT2 está aumentada (4), lo que conlleva una mayor reabsorción renal de glucosa, con efectos adversos, dado que contribuye a mantener la hiperglucemia. El bloqueo de estos cotransportadores, específicamente el bloqueo del SGLT2, inhibe la reabsorción renal de glucosa, aumentando su excreción renal, y ayuda a la reducción de la hiperglucemia. Los fármacos inhibidores de SGLT2 actúan exclusivamente sobre el riñón, disminuyen la HbA1c alrededor de un 0,66% , producen disminución de la presión arterial sistólica de $-4,45$ mmHg (IC del 95%, $-5,73$ a $-3,18$ mmHg) y pérdida de peso de aproximadamente unos 1,8 kg (5) Respecto a los efectos secundarios, presentan un bajo riesgo de hipoglucemia, pero con su uso hay un aumento de infecciones genitourinarias (6) .

EMPA-REG fue un estudio prospectivo, multicéntrico y doble ciego. Se asignaron aleatoriamente 7.034 pacientes a recibir empagliflozina (a dosis de 10 mg o 25 mg una vez al día) o placebo. El objetivo primario fue la variable compuesta por mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal. Para el objetivo secundario, se añadió a la variable primaria anterior, la hospitalización por angina inestable.

La mediana de duración de tratamiento fue de 2,6 años. El resultado primario ocurrió en 490 de 4.687 pacientes (10,5%) en el grupo empagliflozina agrupada y en 282 de los 2.333 pacientes (12,1%) en el grupo placebo (HR = 0,86; IC95,02%, 0,74 a 0,99 ; P=0,04 para superioridad). No hubo diferencias significativas en las tasas de infarto de miocardio o de accidente cerebrovascular, pero en el grupo de empagliflozina hubo tasas significativamente más bajas de muerte por causas cardiovasculares (HR = 0.62; IC95% 0,49 a 0,77; reducción del riesgo relativo del 38%).

No hubo diferencia significativa entre los grupos en el resultado secundario (P = 0,08

para la superioridad). Sin diferencias en la hospitalización por angina inestable (HR = 0.99; IC95% 0,74 a 1,34).

En el grupo de empagliflozina, se encontró una reducción del riesgo relativo del 35% de la hospitalización por insuficiencia cardiaca (2,7% vs. 4,1%), y del 32% en la muerte por cualquier causa (5,7% vs. 8,3%, respectivamente).

Entre los pacientes que recibieron empagliflozina, hubo un aumento de la frecuencia de la infección genital, pero sin aumento de otros eventos adversos.

En cuanto a las dos dosis de empagliflozina estudiadas (10 mg y 25 mg), ambas mostraron una magnitud similar de reducción de la mortalidad CV, la mortalidad por todas las causas y la hospitalización por insuficiencia cardiaca.

Finalmente, empagliflozina en las condiciones del ensayo, habría evitado por cada 1.000 pacientes con diabetes tipo 2 con alto riesgo CV tratados durante 3 años:

- 25 muertes (82 vs. 57)
- 22 muertes CV (59 vs. 37)
- 14 hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (42 vs. 28)
- causando 53 infecciones genitales adicionales (22 vs. 75)

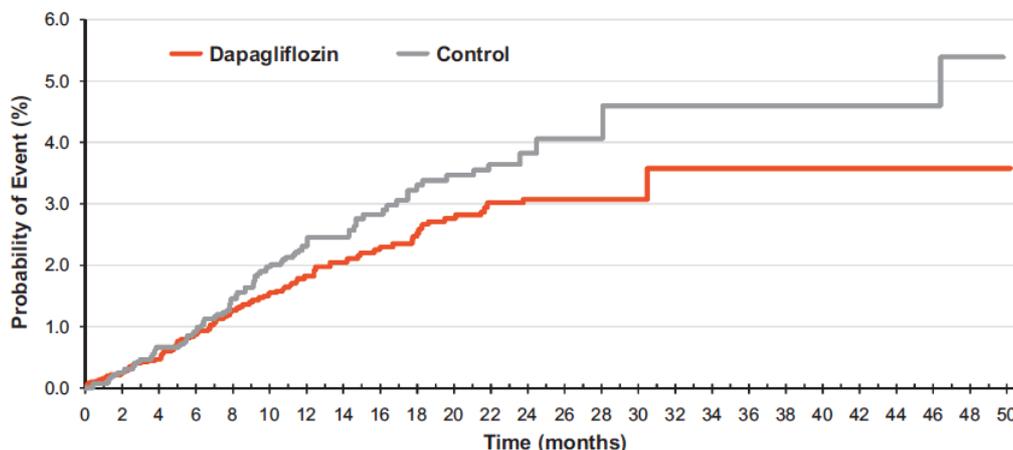
Tras el requerimiento de la FDA sobre la necesidad de realizar estudios de seguridad cardiovascular (CV) con todos los “nuevos antidiabéticos”. Se ponen en marcha estudios prospectivos y randomizados con este objetivo.

En esta línea, BMS + AZ publican los resultados preliminares con dapagliflozina (7) obtenidos de un meta-análisis, con respecto al objetivo primario de seguridad CV: muerte de origen CV, infarto de miocardio, ACVA (accidente cerebrovascular) y hospitalización por angina inestable; con respecto al objetivo secundario: los mismos del primario más revascularización no planeada e ingreso por insuficiencia cardiaca; y con respecto al objetivo terciario: tiempo hasta un primer evento CV adjudicado: muerte CV, infarto agudo de miocardio o stroke.

Resumen del meta-análisis cardiovascular actualizado. Resultados Principales:

El índice de riesgo estimado entre dapagliflozina y el control para el criterio de valoración compuesto de la eficacia principal de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus y hospitalización para angina inestable usando el modelo de Cox para riesgos proporcionales fue de 0.787 (95% Intervalo de Confianza (IC): 0.579, 1.070), para el criterio de valoración compuesto secundario fue de 0.758 (95% IC: 0.581, 0.988), siendo de 0.772 (95% IC: 0.543, 1.097; [Tabla 33](#)) para el criterio de valoración compuesto de los principales eventos cardiovasculares. Los resultados de los tres criterios de valoración compuesto son consistentes y proporcionan certeza de la falta de riesgo cardiovascular siendo estos resultados además consistentes con los tres meta-análisis previamente realizados, con estimaciones puntuales por debajo de 1 y el límite superior del 95% IC por debajo de 1.8 tal y como es requerido para aprobación

Figure 32: Kaplan-Meier Estimate for Primary Endpoint (MACE+UA), All Phase 2b and 3 Pool (30-MU)



Patients at Risk	
Dapa	5699 5497 4943 4680 3518 3415 2770 1830 1780 1701 1627 1572 1498 263 254 249 242 236 234 222 220 211 210 189 176 3
Control	3240 3097 2757 2611 1955 1869 1484 970 924 873 828 805 749 137 131 129 125 123 119 113 111 107 106 90 80 1

Source: CV Events 30-MU Meta-Analysis Report, Figure 1

Dapa = dapagliflozin

Figure 33: Primary CV Composite Endpoint by Subgroups, All Phase 2b and 3 Pool (30-MU)

Subgroup	Dapa	Control	Favors		Hazard Ratio vs. Control (95% CI)
			Dapa ←	→ Control	
Age	< 65 yrs	48	42		0.728 (0.473, 1.114)
	≥ 65 yrs	47	39		0.879 (0.565, 1.368)
	≥ 75 yrs	9	7		0.950 (0.345, 2.617)
Gender	Male	64	55		0.797 (0.548, 1.158)
	Female	31	26		0.779 (0.454, 1.335)
Current Smoking	Yes	48	41		0.775 (0.502, 1.195)
	No	47	40		0.782 (0.506, 1.210)
Prior CV Disease	Yes	87	81		0.808 (0.562, 1.158)
	No	28	20		0.682 (0.377, 1.233)
Duration of T2DM	<3 yrs	18	12		0.891 (0.414, 1.918)
	≥3 – <10 yrs	34	24		1.045 (0.608, 1.795)
	>10 yrs	43	45		0.638 (0.413, 0.987)
Hypertension	Yes	87	71		0.849 (0.614, 1.173)
	No	8	10		0.407 (0.154, 1.077)
Dyslipidemia	Yes	65	61		0.748 (0.521, 1.074)
	No	30	20		0.879 (0.480, 1.678)
CHF	Yes	15	10		1.036 (0.431, 2.492)
	No	80	71		0.759 (0.543, 1.066)
eGFR (mL/min/1.73m ²)	< 60	25	24		0.558 (0.307, 1.013)
	≥ 60	70	57		0.882 (0.615, 1.263)
Region	North America	30	21		0.693 (0.388, 1.238)
	Latin America	13	17		0.686 (0.279, 1.228)
	Europe	40	36		0.859 (0.539, 1.369)
	Asia / Pacific	12	7		1.028 (0.395, 2.673)
Overall	95	81			0.787 (0.579, 1.070)

Fuente: Eventos cardiovasculares 30-MU Meta-Analysis, CHF = insuficiencia cardiaca congestiva; IC: intervalo de confianza, FG: asa estimada de filtrado glomerular; CV: cardiovascular; DMt2: diabetes mellitus tipo 2.

9. Justificación

Basándonos en la evidencia de la reducción de la morbimortalidad en la población de pacientes diabéticos con alto riesgo cardiovascular, se propone este estudio a nivel nacional para conocer el grado de control metabólico y de otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en este tipo de pacientes en las consultas de atención primaria y de cardiología.

10. Objetivos

10.1. Primario

Conocer el grado de control glucémico de los pacientes con alto riesgo cardiovascular y DM2 que visitan las consultas de atención primaria y cardiología a nivel nacional en dos momentos temporales consecutivos con 12 meses de intervalo.

10.2. Secundarios

Conocer:

1. La prevalencia de DM2 en pacientes con alto riesgo cardiovascular en pacientes atendidos en las consultas de atención primaria y cardiología.
2. La prevalencia de insuficiencia cardiaca (IC) en la población de pacientes con alto riesgo cardiovascular y DM2.
3. El tratamiento antidiabético (AD) recibido por este grupo de pacientes.
4. El tratamiento con iSGLT2 en la subpoblación de pacientes con IC.
5. El tratamiento asociado para el control de otros factores de riesgo.
6. El control de otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV).
7. El estilo de vida de estos pacientes.
8. La prevalencia de enfermedad coronaria en estos pacientes.
9. La prevalencia de ICTUS.
10. La prevalencia de enfermedad vascular periférica.
11. La prevalencia de enfermedad renal.
12. Prevalencia de sobrepeso/obesidad.

11. Diseño del estudio

Estudio transversal y multicéntrico en pacientes con alto riesgo cardiovascular y DM2 asistidos en el ámbito de consultas de atención primaria y de cardiología a nivel nacional y llevado a cabo en dos períodos temporales consecutivos e independientes con 12 meses de intervalo. Los pacientes que se incluyan en los dos periodos no tienen por qué ser los mismos pero, en el caso de que coincida el mismo paciente en las dos fases, quedara constancia en el CRD del estudio.

12. Población de estudio

Pacientes con criterios de diagnóstico de alto riesgo cardiovascular asistidos en las consultas de atención primaria y cardiología.

Aquellos pacientes con criterio de alto riesgo cardiovascular (como se describe abajo) que no cumplan con el segundo criterio de inclusión o que cumpliendo los dos criterios de inclusión tengan algún criterio de exclusión, quedarán registrados como pacientes de alto riesgo cardiovascular pero no pasarán a la siguiente fase de recogida de datos

13 Criterios de selección en el estudio

13.1 Criterios de inclusión en el estudio:

1 Pacientes con alto riesgo cardiovascular como presencia de:

- a. Enfermedad cardiovascular establecida como la presencia de **una o más** de las siguientes:
 - Enfermedad coronaria:
 - Síndrome coronario agudo documentado
 - Intervencionismo percutáneo
 - Revascularización quirúrgica
 - Enfermedad coronaria de > 50% en al menos 2 arterias coronarias principales
 - Enfermedad cerebrovascular:
 - Accidente cerebrovascular (ACV) o accidente isquémico transitorio (AIT) documentado
 - Estenosis carotídea o endarterectomía
 - Enfermedad vascular periférica:
 - Revascularización percutánea o quirúrgica
 - Amputación MMII secundaria a isquemia arterial
 - Síntomas de claudicación intermitente e Índice Tobillo/Brazo < 0.90
- b. **O** no enfermedad CV conocida con **al menos 2 factores de riesgo** cardiovascular:
 - >55 años hombres o > 60 años mujeres y presencia de al menos uno de los siguientes FRCV:
 - Dislipemia como al menos uno de los siguientes criterios:
 - (LDL-C) >130 mg/dl (3.36 mmol/L) en los últimos 12 meses
 - Tratamiento con hipolipemiantes
 - Hipertensión como al menos uno de los siguientes criterios:
 - TA >140/90 mm/Hg en 2 medidas previas
 - Tratamiento con hipotensores
 - Tabaquismo activo
- c. **O** Pacientes con criterios de alto riesgo según escala EuroSCORE.

Y

2 Pacientes diagnosticados de DM2 con:

- HbA1c (\geq 6,5%)
- **O** glucemia basal en ayunas (GB) (\geq 126 mg/dl)
- **O** glucemia a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 gr de glucosa (SOG) (\geq 200 mg/dl),

Todas ellas repetidas en dos ocasiones, salvo cuando existan signos inequívocos de DM2 en cuyo caso una glucemia al azar \geq 200 mg/dl, es suficiente.

- **O** diagnóstico de DM2 documentado en la Historia Clínica

13.2 Criterios de exclusión del estudio:

1. Tratamiento con corticoides.
2. Infección activa.
3. Enfermedad inflamatoria en fase activa.
4. Falta de capacidad para comprender la Hoja de Información al participante.
5. No firma del Consentimiento Informado.

14 Método de trabajo

14.1 Procedimiento de inclusión

Cada Investigador Principal de los 10 centros participantes, contará con otros 5 co-investigadores de su misma especialidad (cardiólogos y médicos de primaria respectivamente) que pertenecerá a su mismo centro o a otro centro (satélite) de su área geográfica de referencia. Por lo tanto, los pacientes serán registrados por 30 cardiólogos y 30 médicos de familia en las consultas ambulatorias de cardiología y en las consultas de atención primaria respectivamente, pertenecientes a los hospitales y/o áreas geográficas de referencia.

Los pacientes serán seleccionados por muestreo de forma consecutiva en las consultas hasta un máximo de 25 pacientes registrados por investigador en la primera fase de estudio y otros 25 pacientes en el segundo periodo a los 12 meses. Aquellos pacientes con criterio de alto riesgo cardiovascular que no cumplan con el segundo criterio de inclusión o que cumpliendo los dos criterios de inclusión tengan algún criterio de exclusión, quedarán registrados como pacientes de alto riesgo cardiovascular pero no pasarán a la siguiente fase de recogida de datos.

14.2 Procedimientos en la visita del paciente

Antes de llevar a cabo cualquier procedimiento del estudio (preguntas, extracción sanguínea) el paciente habrá tenido que otorgar su consentimiento informado por escrito.

A aquellos pacientes que hayan pasado a la etapa de recogida de datos, se les realizarán una serie de preguntas, cuestionario y pruebas para recoger la información de las variables del estudio.

Se le realizarán preguntas sobre el hábito tabáquico, dieta y actividad física. Se calculará el índice de masa corporal, se medirá la circunferencia abdominal y se le tomará la tensión arterial.

Según práctica clínica habitual este tipo de pacientes debe tener una analítica periódica al menos cada 6 meses. Se permite que los datos de los parámetros analíticos HbA1c, c-LDL, c- HDL, Colesterol total, Triglicéridos, filtrado glomerular y, en caso de que cumpla criterios de insuficiencia cardíaca, de NT-proBNP, se obtengan de la Historia Clínica del paciente. En aquellos pacientes que no tengan estas determinaciones en los 6 meses previos, serán solicitadas según práctica clínica habitual.

Las determinaciones serán llevadas a cabo en el laboratorio local correspondiente del centro sanitario y una vez finalizado el estudio, las muestras serán debidamente destruidas o conservadas de acuerdo a procedimientos normalizados del laboratorio local.

14.3 Gestión de datos

Los datos se recogerán a través de un sistema basado en la red. Los investigadores recogerán los datos requeridos mediante los cuadernos electrónicos de recogida de datos (eCRD), los cuales se registrarán en un servidor seguro dedicado a tal fin.

Los usuarios tendrán que identificarse mediante usuario y contraseña para poder acceder a la “web” del estudio. Se establecerá un tiempo máximo de inactividad, tras el cual el usuario deberá volver a identificarse para poder seguir trabajando en la “web” del estudio

En la página de acceso de los médicos, se mostrará la información del número de registros que ya se ha enviado, junto con un botón que permitirá iniciar el proceso de cumplimentación de uno nuevo. Al pulsar este botón, se pasa a un primer formulario con las variables principales (criterios de selección). Una vez cumplimentado este formulario, se pulsaría un botón (“Siguiente” o “Continuar”). Si los datos introducidos no cumplen los criterios según quedan arriba descritos, se finaliza el proceso y se envía el registro. En caso contrario, si se cumplen los criterios, se pasa a un segundo formulario en el que se cumplimentarían las variables del estudio. Pulsando un botón “Finalizar”, se enviaría el resultado de la recogida al servidor. El incumplimiento del criterio de inclusión de alto riesgo cardiovascular impedirá que se genere un registro.

Los investigadores de los centros participantes tendrán acceso al cuaderno electrónico de recogida de datos (eCRD) registrándose en la página web del estudio para introducir los datos en línea. El equipo de Resemick podrá dar de alta nuevos investigadores participantes. Mediante otra opción de menú, se podrá gestionar (crear, modificar o eliminar) usuarios por la parte administrativa de la aplicación que gestionará Resemick.

El equipo de Resemick implementará medidas de monitorización remota para verificar la obtención del consentimiento informado y la cumplimentación de la información en los eCRDs por parte de los investigadores, así como que los datos estén de acuerdo a parámetros de la población en estudio. Los datos de carácter personal de los participantes no se transferirán en ningún caso a la base de datos central por lo que los pacientes no serán identificables manteniéndose así su anonimato.

15. Variables

15.1. Principales

1 Pacientes con alto riesgo cardiovascular como presencia de:

- a. Enfermedad cardiovascular establecida como la presencia de **una o más** de las siguientes:
 - Enfermedad coronaria:
 - Síndrome coronario agudo documentado
 - Intervencionismo percutáneo
 - Revascularización quirúrgica
 - Enfermedad coronaria de > 50% en al menos 2 arterias coronarias principales
 - Enfermedad cerebrovascular:
 - Accidente cerebrovascular (ACV) o accidente isquémico transitorio (AIT) documentado
 - Estenosis carotídea o endarterectomía
 - Enfermedad vascular periférica:
 - Revascularización percutánea o quirúrgica
 - Amputación MMII secundaria a isquemia arterial
 - Síntomas de claudicación intermitente e Índice Tobillo/Brazo < 0.90
- b. **O** no enfermedad CV conocida con al menos 2 factores de riesgo cardiovascular:

- >55 años hombres o > 60 años mujeres y presencia de al menos uno de los siguientes FRCV:
 - Dislipemia como al menos uno de los siguientes criterios:
 - (LDL-C) >130 mg/dl (3.36 mmol/L) en los últimos 12 meses
 - Tratamiento con hipolipemiantes
 - Hipertensión como al menos uno de los siguientes criterios:
 - TA >140/90 mm/Hg en 2 medidas previas
 - Tratamiento con hipotensores
 - Tabaquismo activo
- c. **O** Pacientes con criterios de alto riesgo según escala EuroSCORE.

2 Valor de HbA1c (%) actual**3 Edad****4 Sexo****15.2. Secundarias**

1. Fármacos AD utilizados actualmente:
 - a. Metformina
 - b. Acarbosa
 - c. Mitigol
 - d. Meglitinidas:
 - i. Repaglinida
 - e. Sulfonilureas:
 - i. Gliclazida
 - ii. Glimpirida
 - iii. Glipizida
 - iv. Glibenclamida
 - v. Otros
 - f. IDDP4 (inhibidores Dipeptidil peptidasa 4):
 - i. Linagliptina
 - ii. Saxagliptina
 - iii. Vildagliptina
 - iv. Sitagliptina
 - v. Alogliptina
 - g. Análogos de GLP1 (Glucagon-like peptide-1):
 - i. Exanetida
 - ii. Liraglutida
 - iii. Abiglutida
 - iv. Lixisenatida
 - h. iSGLT2 (inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2):
 - i. Canagliflozina
 - ii. Dapagliflozina
 - iii. Empagliflozina
 - i. Glitazonas:
 - i. Pioglitazona
 - j. Insulina:
 - i. Glargina
 - ii. Detemir
 - iii. Glulisina
 - iv. Lispro

- v. Neutra Humana
 - vi. Análogo de insulina
 - vii. Degludec
 - viii. Otros
2. Fármacos utilizados para control de otros FRCV actualmente:
- a. Hipolipemiantes
 - i. Estatinas:
 - 1. Atorvastatina
 - 2. Simvastatina
 - 3. Rosuvastatina
 - 4. Pravastatina
 - 5. Pitavastatina
 - 6. Lovastatina
 - 7. Fluvastatina
 - ii. Ezetimibe
 - iii. Fibratos
 - iv. Otros
 - b. Antihipertensivos
 - i. IECAS:
 - 1. Captopril
 - 2. Enalapril
 - 3. Ramipril
 - 4. Perindopril
 - 5. Lisinopril
 - 6. Otros
 - ii. ARAII
 - 1. Losartan
 - 2. Valsartan
 - 3. Olmesartan
 - 4. Irbesartán
 - 5. Telmisartán
 - 6. Eprosantan
 - 7. Otros
 - iii. Antagonistas del calcio
 - 1. Verapamilo
 - 2. Diltiazem
 - 3. Amlodipino
 - 4. Lecarnidipino
 - 5. Nifedipino
 - 6. Lacidipino
 - 7. Nicardipino
 - 8. Manidipino
 - 9. Otros
 - iv. Antialdosterónicos
 - 1. Espironolactona
 - 2. Eplerenona
 - v. Diuréticos
 - 1. Indapamida
 - 2. Furosemida
 - 3. Torasemida

4. Hidroclorotiazida
5. Clortalidona
6. Otros
- vi. Alfa bloqueadores:
 1. Doxazosina
 2. Tamsulosina
 3. Alfuzosina
 4. Otros
- vii. Betabloqueantes:
 1. Carvedilol
 2. Atenolol
 3. Bisoprolol
 4. Metoprolol
 5. Otros
3. IMC (kg/m^2) y perímetro abdominal (cm)
4. Perfil lipídico: valor actual de c- LDL, c-HDL, Colesterol Total y Triglicéridos (mg/dl)
5. Cifras actuales de tensión arterial en la consulta (mmHg) obtenidas de forma protocolizada.
6. Historia de tabaquismo:
 - a. Fumador activo
 - Sí
 - No
 - b. Exfumador: no fuma desde al menos 1 año
 - Sí
 - No
 - c. Nunca fumador
7. Adherencia a dieta mediterránea: medida por cuestionario de dieta mediterránea:
 - a. Cuestionario de adherencia a dieta mediterránea. (puntuación).
8. Sedentarismo: definido por < 150 minutos de ejercicio aeróbico/semana
 - Sí
 - No
9. Hª y tipo de enfermedad coronaria documentada en Hª Clínica:
 - a. SCACEST
 - b. SCASEST
 - c. Angina estable
10. Hª insuficiencia cardiaca
 - Sí, con criterio clínico de la clasificación funcional NYHA:
 - Clase I
 - Clase II
 - Clase III
 - Clase IV
 - Concentración plasmática de NT-proBNP (pg/ml)
 - No
11. Hª y tipo de ictus documentado:
 - a. Hemorrágico
 - b. Isquémico
12. Hª de enfermedad vascular periférica documentada:
 - Sí
 - No

13. Filtrado glomerular actual calculado por fórmula *Modificacion of Diet in Renal Disease* MDRD-4 (no estandarizado IDMS)
 - a. MDRD-4

16. Justificación del tamaño muestral

De acuerdo a los datos del registro EuroAspire IV (8) en una población de pacientes con patología cardiovascular establecida el 19% son diagnosticados de diabetes “de novo” durante el seguimiento y el 35% tienen DM2. Por tanto, se calcula una muestra de 3000 pacientes registrados para conseguir en torno al 40% de pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular. Por ello, se ha calculado el registro de 1500 pacientes en el primer periodo y otros 1500 en el segundo periodo para contar con 1000 pacientes que cumplan los criterios de inclusión del estudio.

17. Análisis estadístico

Se calcularán el intervalo de confianza del 95% (IC 95%) para las variables de interés asumiendo normalidad y utilizando el método exacto para proporciones pequeñas (9). Para la comparación de medidas se utilizará la prueba t de Student para datos independientes. Para datos cuantitativos que no sigan una distribución normal se empleará la prueba no paramétrica de Mann-Whitney, y para la posible asociación entre variables cualitativas la prueba de la ji al cuadrado, estableciendo la significación estadística en $p < 0,05$.

Se utilizará el método de regresión logística multivariante no condicional *stepwise backward* para determinar las variables que se asocian con el mal control glucémico. El criterio de selección de las variables será la significación estadística en el análisis univariante respecto al mal control de la glucemia así como la significación clínica descrita previamente.

18. Aspectos éticos

18.1 Consideraciones generales.

Se respetarán los principios éticos contemplados en la Declaración de Helsinki (revisión Fortaleza 2013) y el Convenio de Oviedo (1997) y se contemplarán la legislación vigente aplicable a este estudio: Ley de Investigación Biomédica 14/2007, Ley 41/2002 Básica de Autonomía del Paciente, y Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos y Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se regulan los estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

El estudio obtendrá la aprobación de un Comité de Ética de la Investigación acreditado y obtendrá la clasificación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. El protocolo será, además, presentado a todos los Comités de Ética de la Investigación de los centros implicados.

En caso de que el paciente cumpla criterios de inclusión/exclusión y, para la recogida de datos en el eCRD, se le solicitará su Consentimiento Informado.

18.2 Evaluación beneficio-riesgo

El presente estudio no genera ningún riesgo añadido sobre los participantes por tratarse de un estudio observacional que no interfiere en la práctica habitual de los facultativos.

Los datos de los pacientes obtenidos para el estudio se tratarán de forma estrictamente confidencial, empleándose un código para la identificación de los pacientes en la base de datos. Solo se recopilarán algunos datos demográficos de los pacientes, como la edad y el sexo, sin otros identificadores.

Al objeto de mantener rigurosamente la seguridad y garantizar la validez de los datos, cada investigador/personal de investigación tendrá un único nombre de usuario y contraseña para introducir la información del paciente en la base de datos.

La base de datos central estará protegida de acuerdo a la normativa en vigor para garantizar el cumplimiento de los requisitos éticos e integridad de los datos.

18.3 Hoja de información y formulario de consentimiento.

Aplicable a aquellos pacientes que cumpliendo criterios de elegibilidad otorguen su consentimiento informado a la realización de este estudio.

Los investigadores del estudio informarán al paciente sobre las características del estudio, entregarán la hoja de información al participante (HIP) que el paciente debe leer y comprender. Tras su aceptación a participar en el estudio, el paciente firmará la Hoja de Consentimiento y se le entregará copia de la Hoja de Información y del consentimiento. Ambos documentos constituyen el Consentimiento Informado.

El participante en el estudio podrá revocar su consentimiento en cualquier momento, sin expresión de causa y sin que por ello se derive para él responsabilidad ni perjuicio alguno.

18.4 Confidencialidad de los datos

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del estudio, sólo tendrán acceso a los mismos, el investigador y su equipo de colaboradores, la CRO responsable de la monitorización, el Comité de Ética de la Investigación y las Autoridades Sanitarias pertinentes.

Los datos de los participantes serán recogidos de forma codificada y en ningún caso se recogerán datos de carácter personal de los participantes en la base de datos del estudio.

Los datos de los participantes serán introducidos y tratados conforme a lo que dispone la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, exclusivamente para el desarrollo y buen fin del estudio referenciado.

El paciente podrá ejercer sus derechos de información, oposición, acceso, rectificación o cancelación de los datos en la dirección indicada.

19. Cronograma del estudio

19.1 Primera fase

- Inicio puesta en marcha: Mayo 2016
- Periodo inclusión: Octubre - Noviembre 2016
- Análisis inicial: Enero 2017
- Publicación de resultados primer corte: Febrero 2017

19.2 Segunda fase

- Periodo inclusión: Octubre - Noviembre 2017
- Cierre del estudio: Diciembre 2017
- Análisis final de resultados: Febrero 2018
- Publicación de resultados segundo corte: Septiembre 2018
- Publicación de los resultados finales: Noviembre 2018

20. Política de publicación

Los datos del estudio pertenecerán a la Sección Riesgo Vascular y Rehabilitación Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología.

Las publicaciones relacionadas con el estudio estarán firmadas siempre por los coordinadores y aquellos investigadores o colaboradores que participen directamente en el diseño o realización del mismo. Todos los investigadores aparecerán en un apéndice final.

Teniendo en cuenta el calendario del proyecto, se ha planeado el siguiente plan de publicaciones:

- Artículo nacional Revista Española de Cardiología: resultados primer corte en febrero de 2017
- Artículo nacional Revista Española de Cardiología: resultados segundo corte en septiembre de 2018
- Artículo nacional Revista Española de Cardiología: resultados totales en noviembre de 2018

21. Responsabilidades del investigador coordinador

Las responsabilidades del investigador coordinador del estudio son:

1. Firmar el protocolo y cualquier modificación.
2. Poner los medios para publicar los resultados del estudio en una revista de impacto nacional.
3. Contribuir a difundir los resultados del estudio.
4. No firmar ningún contrato que contenga cláusulas de secreto sobre eventuales resultados del estudio, ni comprometerse a no difundir los hallazgos de la investigación, evitando en todo caso poner a riesgo la integridad del estudio (por ejemplo, por la publicación de resultados parciales de un investigador o un centro).

22. Referencias:

1. Zinman B, Wanner, JM. Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373:2117-2128
2. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534?term=dapagliflozin+cardiovascular&rank=1>
3. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01032629?term=canagliflozin+cardiovascular&rank=1>

4. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 2005;54:3427-34.
5. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159:262-74.
6. Mediavilla Bravo JJ. Aportaciones de los SGLT-2 y nuevos fármacos en investigación. © 2014 Elsevier España, S.L. y SEMERGEN
7. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm378079.pdf>
8. Gyberg V, Bacquer D, Backer G, Jennings C, Kotseva K, Mellbin L et al. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14:133
9. Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ, editors. *Statistics with confidence*. 2nd ed., London; BMJ Books; 2000