

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

FACULTAD DE MEDICINA Y CIRUGÍA

**SISTEMA DE INCRETINAS EN EL MANEJO DE DIABETES
MELLITUS TIPO 2. EFICACIA Y SEGURIDAD
CARDIOVASCULAR DEL USO DE ANÁLOGOS DEL GLP-1:
USO SEMANAL DE DULAGLUTIDE VERSUS USO DIARIO DE
LIRAGLUTIDE**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE
LICENCIATURA EN MEDICINA Y CIRUGÍA**

ALLEN ARIEL CALDERÓN MOLINA

DR. HERNÁN BOLAÑOS RODRÍGUEZ

SAN JOSÉ, MARZO, 2021

PROPIEDAD INTELECTUAL

El presente trabajo está protegido por la Legislación de derechos de autor, por lo que no podrá ser reproducido total o parcialmente sin la autorización del autor.

TABLA DE CONTENIDO

PROPIEDAD INTELECTUAL	3
TABLA DE CONTENIDO	4
Índice de figuras	7
Índice de tablas	8
Agradecimiento	10
Dedicatoria	11
Pensamiento.....	12
CAPÍTULO I.....	13
1. Introducción.....	13
1.1. Planteamiento del problema	14
1.2. Objetivos.....	17
1.2.1. Objetivo general.....	17
1.2.2. Objetivos específicos	17
1.3. Justificación	18
1.4. Proyecciones	18
1.5. Antecedentes.....	20
1.5.1. Cuadro de antecedentes	20
CAPÍTULO II.....	27
2. Marco referencial.....	27
2.1. Reseña histórica de la Diabetes Mellitus.....	27
2.1.2. Antecedentes nacionales.....	36
2.2. Diabetes Mellitus	37
2.2.1. Epidemiología.....	37
2.2.2. Clasificación de la Diabetes Mellitus	44

2.2.2.1. Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1)	45
2.2.2.2. Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)	45
2.2.2.3. Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)	46
2.2.2.4. Diabetes Mellitus de otros tipos específicos.....	47
2.2.3. Diagnóstico de la Diabetes Mellitus	50
2.2.3.1. Hemoglobina glicosilada	52
2.3. Fisiopatología de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2).....	54
2.3.1. Resistencia a la insulina.....	55
2.3.2. Destrucción de las células β pancreáticas	56
2.3.3. Otros factores relacionados en la fisiopatología	57
2.3.4. Octeto ominoso	58
2.4. Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)	64
2.4.1. Tratamiento no farmacológico.....	65
2.4.2. Tratamiento farmacológico.....	67
2.5. Riesgo cardiovascular y diabetes.....	81
2.6. Sistema de incretinas y Diabetes Mellitus	83
2.7. Análogos del GLP-1	85
2.7.1. Exenatida	88
2.7.2. Lixisenatida.....	90
2.7.3. Albiglutida	91
2.7.4. Simaglutida.....	92
2.7.5. Liraglutida.....	93
2.7.6. Dulaglutida.....	95
CAPÍTULO III	99
3. Marco metodológico	99

3.1. Diseño de la investigación.....	99
3.2. Población y muestra.....	99
3.2.1. Población	99
3.2.2. Muestra	100
3.2.3. Cuadro de estratificación de la muestra	100
3.3. Criterios de inclusión y exclusión	100
3.3.1 Criterios de inclusión.....	101
3.3.2. Criterios de exclusión	101
3.3.3. Cuadro de referencias para las inclusiones y exclusiones	102
3.4. Sujetos y fuente de la información	104
3.4.1. Elaboración de fuentes de información	105
3.4.2. Fuentes de información	125
3.5. Técnica de análisis de datos.....	126
3.6. Procedimientos para el logro de los objetivos	126
3.7. Limitaciones de la investigación	126
3.8. Categorías de análisis	127
3.8.1. Matriz de codificación enfoque mixto	127
CAPÍTULO IV.....	128
4. Resultados	128
CAPÍTULO V.	143
5. Conclusiones y recomendaciones.....	143
Referencias	146

Índice de figuras

Figura 1. Fechas y personajes de mayor relevancia en la historia de la DM.	35
Figura 2. Tasa por cada 100 000 habitantes de DM por provincia en Costa Rica.	39
Figura 3. Tasa de morbilidad por cada 100 000 habitantes, por DM, distribuido por edad y sexo, entre los años 2014-2018, en Costa Rica.	40
Figura 4. Tasa de mortalidad por cada 100 000 habitantes, por DM, distribuido por sexo, entre los años 2014-2017, en Costa Rica.	41
Figura 5. Tasa de mortalidad por cada 100 000 habitantes por DM en Costa Rica entre el año 2012 y 2015.	42
Figura 6. Algoritmo de tamizaje y diagnóstico de la DM.	52
Figura 7. Mecanismo de resistencia a la insulina.	56
Figura 8. Resultado del estrés oxidativo en las células β pancreáticas.	57
Figura 9. Triunvirato de la DM.	58
Figura 10. Cuarteto disarmónico de la DM.	59
Figura 11. Quinteto quintesencial de la DM.	60
Figura 12. Sexteto cetáceo de la DM.	61
Figura 13. Septeto septicida de la DM.	62
Figura 14. Octeto ominoso de la DM.	63
Figura 15. Mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT2.	70
Figura 16. Algoritmo de Manejo Farmacológico de la DM.	80
Figura 17. Complicaciones microvasculares y macrovasculares causadas por la DM.	82
Figura 18. Efectos del GLP-1 en los diferentes tejidos del organismo.	84

Índice de tablas

Tabla 1. Antecedentes.	20
Tabla 2. Comparación de la prevalencia de la DM entre el año 2010 y 2014, en mayores de 19 años, distribuidos por sexo, en Costa Rica.	43
Tabla 3. Clasificación de la DM según la Asociación Americana de la Diabetes (ADA).	44
Tabla 4. Criterios diagnósticos para Diabetes Mellitus Gestacional según la ADA.	46
Tabla 5. Repercusiones de la DM gestacional para la madre, el feto, neonato, niño y adulto.	47
Tabla 6. Causas de Diabetes Mellitus de otros tipos específicos.	48
Tabla 7. Criterios diagnósticos para DM2.	51
Tabla 8. Valores de equivalencia de la HbA1c con respecto a otras pruebas diagnósticas de DM2.	53
Tabla 9. Principales características de los inhibidores de la DPP-4.	72
Tabla 10. Tipos de insulina.	75
Tabla 11. Principales fármacos utilizados en el tratamiento de la DM2.	77
Tabla 12. Resultados del uso de exenatida en pacientes con DM2.	89
Tabla 13. Resultados del uso de albiglutida como monoterapia en comparación con placebo.	92
Tabla 14. Resultados del estudio SUSTAIN 1 del uso de simaglutida como monoterapia en comparación con placebo.	93
Tabla 15. Resultados del uso de liraglutida como monoterapia en comparación con glimepirida.	94
Tabla 16. Análogos del GLP-1.	95
Tabla 17. Estratificación de la muestra.	100
Tabla 18. Referencias para las inclusiones y exclusiones.	102
Tabla 19. Fuentes de información.	105
Tabla 20. Matriz de codificación enfoque mixto.	127
Tabla 21. Porcentaje de disminución de HbA1C con el uso de liraglutida.	132
Tabla 22. Pérdida de peso con el tratamiento de liraglutida.	133
Tabla 23. Beneficios extra hipoglicemiantes del uso de liraglutida.	133
Tabla 24. Porcentaje de disminución de HbA1C con el uso de dulaglutida.	138
Tabla 25. Pérdida de peso con el tratamiento de dulaglutida.	139
Tabla 26. Beneficios extra hipoglicemiantes del uso de dulaglutida.	139
Tabla 27. Porcentaje de disminución de HbA1C liraglutida versus dulaglutida.	142

Tabla 28. Pérdida de peso liraglutida versus dulaglutida.....	142
---	-----

Agradecimiento

A mi familia, por ser ese apoyo incondicional a lo largo de la carrera, por brindarme siempre las palabras de apoyo necesarias cuando sentía que no podía salir adelante y por impulsarme a perseguir y alcanzar mi sueño sin importar nada.

Al Dr. Hernán Bolaños, por aceptar acompañarme, aconsejarme y guiarme en la elaboración de este trabajo como mi tutor de tesis, a pesar de tener su tiempo limitado por sus obligaciones laborales y personales, agradecerle, además, porque empezó sus aportes sin darse cuenta, mientras impartía las clases de medicina interna.

A mis amigos, que siempre me impulsaron a seguir adelante y entendieron que muchas veces tuve que dejar de lado los planes que teníamos, para poder enfocarme en los quehaceres universitarios.

A los profesores, que me transmitieron su conocimiento, no solo médico, sino sus experiencias que iban más allá de las aulas y que me van a ayudar a ser un profesional más completo.

A todas aquellas personas que, de una u otra manera, colaboraron para que este trabajo se pudiese culminar, ya fuese con una palabra de aliento, su ayuda directa en la elaboración o cualquier muestra de colaboración.

Dedicatoria

El presente trabajo final de graduación se lo dedico con todo el amor del mundo a mis padres, Carmen Molina y Allen Calderón, así como a mi abuela Amalia Murillo, ya que ellos tres son los principales artífices de que pudiese culminar el sueño que tenía desde niño, gracias por sacrificarse siempre, por anteponer mis necesidades que las de ustedes, por siempre tener las palabras adecuadas durante tantas crisis enfrentadas, por nunca permitir que me rindiera en el camino. Gracias a ustedes el sueño, por fin, se convirtió en realidad...

Pensamiento

“La práctica de la medicina es un arte, no un comercio; una vocación, no un negocio; una vocación en la cual su corazón ejercitará igualmente con su cabeza. Con frecuencia la mejor parte de su trabajo no tendrá que hacer nada con pociones o polvos, pero con el ejercicio de una influencia de lo fuerte sobre lo débil, de lo derecho sobre lo torcido, de lo sabio sobre lo tonto”.

Dr. William Osler.

CAPÍTULO I

1. Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que afecta a millones de personas a nivel mundial. Esta patología se puede dividir en 4 categorías, según la Asociación Americana de Diabetes (*American Diabetes Association* [ADA])(2018): la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), que resulta de una destrucción autoinmune de las células β del páncreas, lo que lleva a una falta de producción de insulina; la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que es el resultado de la resistencia a la insulina, lo que puede llevar a una producción insuficiente de insulina; por su parte, está la diabetes gestacional (DMG), la cual es diagnosticada durante el segundo o tercer trimestre del embarazo; finalmente, hay otros tipos específicos de diabetes (como la que resulta del uso de ciertos fármacos, o la que se presenta en el paciente con fibrosis quística).

Para cada tipo de diabetes, va a existir un tratamiento específico, por ejemplo, en el caso de la DM1, el control de la enfermedad se logra con el uso de insulina exógena. Para la DM2, existe una amplia variedad de medicamentos, los cuales pueden ser administrados por diferentes vías. Dentro del tratamiento de la DM2, se pueden encontrar los análogos del GLP-1, los cuales presentan grandes beneficios sobre otras familias de antidiabéticos como lo menciona Carpio (2018); dentro de estos, se encuentran los agonistas del receptor del GLP-1, que han demostrado mayor eficacia para alcanzar el control glucémico que otros fármacos clásicos, como las sulfonilureas, las tiazolidinedionas, la insulina e, incluso, con otros incretinomiméticos, como los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa.

En Costa Rica, solo se comercializan 2 de estos fármacos, el liraglutide (esta va a actuar sobre los receptores de GLP-1 de las células, causando una estimulación en la secreción de

insulina por parte de las células β del páncreas, y contribuye a regular la secreción de glucagón por parte de las células α pancreáticas) y el dulaglutide (actúa de la misma manera que liraglutide). Ambos fármacos son de aplicación subcutánea, la diferencia radica en que liraglutide es de administración diaria, mientras que dulaglutide es de administración semanal.

1.1. Planteamiento del problema

La DM es una enfermedad que afectaba en el 2014 a 62 millones de personas en el continente americano, según datos de la Organización Panamericana de la Salud (2020) en su página oficial de internet, y este ente proyecta que, para el año 2040, la cifra de personas enfermas por esta patología alcanzará los 109 millones. En Costa Rica, el comportamiento de la enfermedad se muestra en crecimiento, al igual que en el resto del mundo, esto lo podemos observar en los datos estadísticos mencionados por Cubero y Rojas (2017); el comportamiento de la DM1 y DM2 en el país ha ido en aumento, a manera general, se encontró una diferencia de 6 puntos entre la tasa general de diabetes, pasando de 14,21 en el año 2012, a 20,34 por cada 100 000 habitantes en el 2015. Estos datos son alarmantes y obligan al personal del sector salud a mantenerse en una constante investigación para encontrar nuevas terapias farmacológicas y no farmacológicas para combatir dicha enfermedad.

Aparte de la elevada prevalencia e incidencia de la DM, otro de los factores a tomar en cuenta son las complicaciones en la salud que causa dicha enfermedad. La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su Informe Mundial Sobre la Diabetes (2016), indica que “entre las posibles complicaciones se incluyen: ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia renal, amputación de piernas, pérdida de visión y daños neurológicos”. Como se puede observar, las complicaciones van a causar una repercusión importante en la calidad de vida de los individuos enfermos e, incluso, estas pueden causar la muerte.

Las altas tasas de incidencia, prevalencia y mortalidad, así como la rápida progresión de la enfermedad se pueden atribuir a los problemas que enfrenta la sociedad actual de un estilo de vida acelerado, el cual se ve reflejado en el sedentarismo, una mala alimentación, falta de un control médico estricto y periódico, y la falta de adherencia a los medicamentos, circunstancias que son causas directas de la aparición de la DM y sus complicaciones. Esta problemática no afecta solamente al paciente, sino que causa una repercusión económica en la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), ente encargado de brindar los servicios de atención médica. Dicha afectación se debe al aumento en las hospitalizaciones, como lo indica (Cubero et al., 2017), “otro aspecto importante respecto del comportamiento de la DM son las hospitalizaciones, por las complicaciones que esta enfermedad tiene y el costo para el país”.

En el mercado farmacéutico actual, se pueden encontrar una importante gama de medicamentos para el tratamiento de la DM, pero, para poder seleccionar uno de ellos como tratamiento base para el paciente, se deben tener en cuenta múltiples factores como: fácil adherencia al medicamento, seguridad cardiovascular, reducción de peso, control del perfil lipídico, efectos sobre la presión arterial, entre otros. Dentro de los fármacos últimamente desarrollados, se encuentran los análogos del GLP-1, los cuales han mostrado una importante reducción en la HbA1c, y otros de los beneficios extra hipoglicemiantes mencionados anteriormente, sin embargo, en Costa Rica, al año 2020 solo se encuentran comercializados dos de ellos: el dulaglutide y el liraglutide.

Tomando en cuenta la estadística, las complicaciones para la salud del paciente, y los altos costos económicos que puede generar para las instituciones del estado que prestan los servicios de atención médica, un mal control de la DM, así como la existencia en el mercado de fármacos como los análogos del GLP-1 que han mostrado cierta superioridad sobre las otras

familias de antidiabéticos, surge la pregunta: ¿cuál análogo del GLP-1 disponible en el mercado costarricense va a presentar mejores resultados en el control de la DM, una mayor seguridad cardiovascular, y mayores efectos extra hipoglicemiantes para que, de esta manera disminuya la aparición de las complicaciones y hospitalizaciones de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2?

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo general

Analizar cuál de los análogos del GLP-1 disponibles en el mercado costarricense (dulaglutide de uso semanal y liraglutide de uso diario) posee una mayor seguridad cardiovascular para el paciente con diabetes mellitus de tipo 2.

1.2.2. Objetivos específicos

- a. Definir cuál de los análogos del GLP-1 disponibles en el mercado costarricense causa una mayor disminución en la hemoglobina glicosilada (HbA1c).
- b. Enumerar los efectos extrahipoglicemiantes de los análogos del GLP-1 disponibles en el mercado costarricense.

1.3. Justificación

La DM es una enfermedad que, como se ha mencionado anteriormente, afecta a una gran cantidad de personas en Costa Rica, como hace constar el Ministerio de Salud en su publicación *Análisis de la situación de Salud 2018*, según datos de la *Encuesta de Factores de Riesgo Cardiovascular* del 2014 de la CCSS. La prevalencia de la diabetes diagnosticada en la población general fue de 10,0 % y la de diabetes no diagnosticada fue de 2,8 %, teniendo en cuenta estas estadísticas y la existencia de fármacos innovadores, se vuelve necesario establecer los efectos positivos del uso de análogos del GLP-1 (dulaglutide y liraglutide actualmente disponibles en el mercado costarricense) en el control de la DM2, ya que, en la actualidad, estos fármacos se están convirtiendo en un pilar fundamental del tratamiento de esta patología, tal como lo menciona la ADA (2019), “para los pacientes con DM2 que requieren un medicamento inyectable, se prefiere un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón en lugar de la insulina”.

Al poder identificar cuál de estos dos fármacos posee una mayor seguridad cardiovascular y, además, enumerar otros efectos extrahipoglicemiantes de esta familia de fármacos, el personal de salud va a tener una visión más objetiva, al momento de realizar la elección del medicamento base con el que se puede tratar a los pacientes con DM2, lo cual beneficiará al paciente, debido a que podrá con un solo medicamento controlar múltiples complicaciones que podrían afectar de forma significativa su estado de salud y, además, los entes encargados de prestar los servicios de salud se verán beneficiados, ya que la cantidad de hospitalizaciones se va a ver disminuida y, de esta manera, los gastos se van a ver reducidos.

1.4. Proyecciones

- a. Evidenciar los beneficios del uso de análogos del GLP-1 en el tratamiento de la DM2.

- b. Brindar una herramienta para que el médico tratante tome una decisión más acertada, en cuanto a cuál fármaco debe elegir para el tratamiento de la DM2.
- c. Disminuir las complicaciones de la DM2 que se presentan en el paciente, gracias a la elección del fármaco que tenga un mejor desempeño.
- d. Facilitar a la comunidad médica el acceso a información sobre los análogos del GLP-1 disponibles en Costa Rica, que les permita tomar una decisión acertada, basada en información fidedigna recopilada de fuentes confiables y actualizadas.

1.5. Antecedentes

1.5.1. Cuadro de antecedentes

Tabla 1. Antecedentes.

Documento de consulta	Título del artículo	Autor (s).	Año de publicación	Datos para revisar la referencia	Relación con el tema de investigación
Página de ADA.	Diabetes Tipo 1.	Asociación Americana de Diabetes.	2017.	Diabetes Tipo 1.	Clasificación de la diabetes.
Página de la ADA.	Diabetes Tipo 2.	Asociación Americana de Diabetes.	2017.	Diabetes Tipo 2.	Clasificación de la diabetes.
Actualización Médica Periódica. Costa Rica.	Liraglutida y los Eventos Cardiovasculares en la Diabetes Tipo 2.	Arguedas, J.	2016.	Liraglutide.	Liraglutide y riesgo cardiovascular.
Actualización Médica Periódica. Costa Rica.	Efectos Sobre la Salud del Sobrepeso y la Obesidad en 195 Países Durante 25	Arguedas, J.	2017.	Obesidad.	Obesidad como factor de riesgo para diabetes mellitus tipo 2.

Documento de consulta	Título del artículo	Autor (s).	Año de publicación	Datos para revisar la referencia	Relación con el tema de investigación
	años.				
Actualización Médica Periódica. Costa Rica.	Los Agonistas del Receptor de GLP-1.	Arguedas, J.	2019.	Análogos del GLP-1.	Descripción general de los análogos del GLP-1.
Actualización Médica Periódica. Costa Rica.	Dulaglutida y los Eventos Cardiovasculares en la Diabetes Tipo 2 (REWIND): Un Ensayo a Doble Ciego, Aleatorizado y Controlado con Placebo.	Arguedas, J.	2019.	Dulaglutide.	Dulaglutide y riesgo cardiovascular.
Revista Médica Clínica Condes. Chile.	Nuevos Fármacos en Diabetes Mellitus.	Aylwin, C.	2016.	Análogos del GLP-1.	Descripción de los análogos del GLP-1.

Documento de consulta	Título del artículo	Autor (s).	Año de publicación	Datos para revisar la referencia	Relación con el tema de investigación
Revista Española de Sanidad Penitenciaria. España.	Actualización Breve en Diabetes para Médicos de Atención Primaria.	Barquilla, A.	2017.	Diabetes.	Definición de diabetes y generalidades.
Revista Médica de la Universidad de Costa Rica. Costa Rica.	Acciones Biológicas y Fisiológicas del GLP-1.	Camacho, S., et al.	2019.	Análogos del GLP-1.	Acciones del GLP-1 en el organismo.
BINASS. Costa Rica	Terapia Incretinomimética: Evidencia Clínica de la Eficacia de los Agonistas del GLP-1R y sus Efectos Cardio-Protectores.	Carpio, A., et al.	2018.	Análogos del GLP-1.	Análogos del GLP-1 en la Diabetes.
Revista Médica	Detección de	Cascante, Ó.	2014.	Diabetes	Clasificación de

Documento de consulta	Título del artículo	Autor (s).	Año de publicación	Datos para revisar la referencia	Relación con el tema de investigación
de Costa Rica y Centroamérica. Costa Rica.	Diabetes Mellitus Gestacional en Atención Primaria.			Gestacional.	la Diabetes.
Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. México.	Fisiopatología de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2).	Castillo, J.	2015.	Diabetes.	Fisiopatología de la diabetes.
Revista Costarricense de Cardiología. Costa Rica.	Seguridad Cardiovascular de los Antidiabéticos Orales.	Chaves, A. et al.	2017.	Seguridad cardiovascular en el tratamiento de la diabetes.	Diabetes y riesgos cardiovasculares.
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe. España y	Perspectiva Histórica de la Diabetes Mellitus. Comprendiendo la Enfermedad.	Chiquete, E. et al.	2001.	Historia de la Diabetes.	Reseña histórica.

Documento de consulta	Título del artículo	Autor (s).	Año de publicación	Datos para revisar la referencia	Relación con el tema de investigación
Portugal.					
México.					
Revista Horizonte Sanitario, Universidad Autónoma de Juárez Tabasco.	Comportamiento de la Diabetes Mellitus en Costa Rica.	Cubero, C. et al.	2017.	Diabetes.	Estadísticas de diabetes en Costa Rica.
México.					
Guía de Actualización en Diabetes.	¿Cuál es la validez diagnóstica de la hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de la diabetes frente a la sobrecarga oral de glucosa y la glucemia basal en plasma venoso?	Franch, J. et al.	2015.	Hemoglobina glicosilada.	Diagnóstico de la diabetes mellitus.

Documento de consulta	Título del artículo	Autor (s).	Año de publicación	Datos para revisar la referencia	Relación con el tema de investigación
Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. Costa Rica.	Las Hormonas Incretinas y su Relación con la Diabetes.	González, C. et al.	2014.	Incretinas.	Papel de las incretinas en la diabetes.
Fundación BBVA. España.	Diabetes y Riesgo Cardiovascular.	Lahera, V.	2017.	Riesgo cardiovascular y diabetes.	Diabetes y riesgo cardiovascular.
Organización Médica Colegial de España. España.	Educación Sanitaria e Interrogantes en Patologías para la Oficina de Farmacia. Diabetes Mellitus.	Mediavilla, J.	2016.	Diabetes mellitus de otros tipos específicos.	Clasificación de la diabetes.
Ministerio de Salud de Costa Rica. Costa Rica.	Guía para la Atención de Personas Diabéticas Tipo 2.	Ministerio de Salud de Costa Rica.	2007.	Tratamiento de Diabetes.	Tratamiento de la DM2.
Ministerio de	Análisis de la	Ministerio de	2019.	Epidemiología	Estadísticas de

Documento de consulta	Título del artículo	Autor (s).	Año de publicación	Datos para revisar la referencia	Relación con el tema de investigación
Salud de Costa Rica. Costa Rica.	Situación de Salud 2018. Memoria Institucional.	Salud de Costa Rica.		de la diabetes.	diabetes en Costa Rica.
Organización Mundial de la Salud.	Informe Mundial Sobre la Diabetes. Resumen de Orientación.	Organización Mundial de la Salud.	2016.	Diabetes.	Estadística internacional de diabetes, y sus complicaciones.
Revista de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. España.	Obesidad y Diabetes Mellitus Tipo 2: También Unidas en Opciones Terapéuticas.	Rubio, M. et al.	2019.	Diabetes mellitus y obesidad.	Relación de la obesidad con la diabetes y su tratamiento en común

Fuente: Elaboración propia.

CAPÍTULO II

2. Marco referencial

2.1. Reseña histórica de la Diabetes Mellitus

La DM es una enfermedad que ha afectado al ser humano desde varios siglos a.C., para ser exactas, las primeras descripciones se pueden encontrar a partir del año 1535 a.C., donde brindan una breve descripción de esta, así como los tratamientos utilizados en el manejo de la DM, los datos más antiguos de que se tiene registro acerca del conocimiento de esta patología, se encuentran en el papiro de Ebers, fechado en el noveno año del reinado de Amenofis I (aprox. 1535 a. C.). En este, se habla sobre la enfermedad caracterizada por la abundante excreción de orina, así como varios remedios y medidas para combatirla, figurando entre estas las restricciones dietéticas (Chiquete, Nuño y Panduro, 2001, pp. 5-10).

Según Chiquete et al. (2001), otros escritos antiguos pertenecen al año 600 a.C., atribuidos al hindú Susruta, donde se describe a la “enfermedad de la orina de dulce”, distinguiéndose dos formas de esta: una asociada a obesidad, inactividad y vida sibarita; y otra a emaciación. Cornelio Celso (30 a. C. a 50 d. C.) describió también la enfermedad, destacando la poliuria y la emaciación que sufrían los diabéticos.(pp. 5-10), esto hace alusión a los dos principales tipos de DM, el tipo 1, en la que el paciente tiende a perder peso (emaciación), y el tipo 2 que se asocia a la obesidad.

La palabra diabetes se origina en la antigua Grecia y se debe a la alta tasa urinaria del paciente, y empieza a introducirse en el siglo II d.C., y se creía que la pérdida de peso era el resultado del aumento de la micción. El término “diabetes” es un vocablo de origen griego (*dia*: a través; *betes*: pasar), que hace alusión a la excesiva excreción de orina que semeja a un sifón. Este concepto se le atribuye a Areteo de Capadocia (s. II d. C.), quien esbozó la sintomatología,

naturaleza progresiva y el resultado fatal del padecimiento. Este personaje infería que la diabetes se trataba de “la fundición de la carne hacia la orina” (Chiquete et al., 2001, pp. 5-10).

Los hombres de ciencia y que se relacionaban de alguna manera empiezan a desarrollar posibles tratamientos, o estilos de vida que ayudarán al control de la enfermedad y, desde el siglo II d.C., empiezan a tratar de modificar los estilos de vida, debido a la relación entre la obesidad y la aparición de esta patología uno de los primeros manejos instaurados es la dieta, manejo que sigue siendo uno de los pilares fundamentales del control de la DM en la actualidad, “un discípulo de Galeno, Aetius de Amida, recomendaba una dieta refrescante, vino diluido, sangrías, eméticos, opio y mandrágora para tratar la diabetes según el estadio en que esta se encontraba” (Chiquete et al., 2001, pp. 5-10).

Como menciona Chiquete et al. (2001), “el médico chino Tchang Tchong-king (año 200) se refirió a la diabetes como “la enfermedad de la sed”. Otros chinos, aproximadamente en el año 600, identificaron la polifagia, poliuria y polidipsia, como lo hiciera Suen Sseumiau (581a 682)” (pp. 5-10). Esto muestra el descubrimiento de la tríada clásica de la DM, la cual sigue siendo de gran utilidad para guiar al médico hacia el diagnóstico.

El médico Avicena hace un gran aporte al control de esta enfermedad, ya que incorpora el ejercicio dentro del manejo de la DM, situación que es fundamental en la actualidad para obtener buenos resultados en los pacientes, y también empieza a observar las complicaciones generadas por el mal control de la DM. Al médico árabe Avicena (IbSina; 980 a1037) se le atribuye la primera exposición teórica acerca del papel del hígado y el sistema nervioso en el origen de la diabetes, incluida en su obra *Al Schefa* (“la curación”); sin embargo, esta no influyó de manera importante en el pensar de otros estudiosos. El éxito de sus tratamientos propuestos para curar la diabetes se debía a sus propiedades eméticas y al ejercicio que también recomendaba. Además, él

describió la relación que existía entre la diabetes y la gangrena de las extremidades (Chiquete et al., 2001, pp. 5-10).

Chiquete et al. (2001) indica que, si bien es cierto que en los siglos antes se degustaba la orina del diabético como parte de su aproximación diagnóstica, se atribuye a Thomas Willis (s. XVI) el formalizar dicha práctica como una forma de valoración integral inicial y de respuesta al tratamiento, lo que demuestra que, en ese momento, no existía un método diagnóstico, por lo que tenían que recurrir a prácticas poco convencionales para poder llegar a un diagnóstico certero (Chiquete et al., 2001, pp. 5-10).

En un principio, el diagnóstico y el manejo de la DM era complicado, debido a que no se contaba con una prueba específica y acertada para poder detectar el padecimiento, por lo que se tenía que recurrir meramente a la clínica (presencia en el paciente de polidipsia, polifagia, poliuria y pérdida/ganancia de peso) para llegar al diagnóstico, sin embargo, gracias a los avances en otras áreas de la ciencia, se empezaron a desarrollar métodos que permitían llegar a este con mayor certeza, como detalla Chiquete et al. (2001) en su artículo, hasta estos momentos de la historia, las aportaciones científicas respecto al conocimiento de la diabetes y la forma de tratarla se basaban solo en especulaciones y empirismos. Propuestas mejor fundadas no fueron posibles, sino hasta el desarrollo de la química y las ciencias médicas formales. Así, Tromer, en 1841, y Fehlingen, en 1850, introdujeron pruebas cualitativas y cuantitativas, respectivamente, para la determinación de glucosa en orina, lo que se perfeccionaría varias décadas después cuando S. R. Benedict (1884-1936) introdujera la solución reactiva que llevara su nombre, usada en la determinación cuantitativa de glucosa en orina (Chiquete et al., 2001, pp. 5-10).

Chiquete et al. (2001) menciona que “Appolinaire Bouchardat (1806a 1886) recomendaba a sus pacientes el ejercicio diciéndoles: ‘usted se ganará el pan con el sudor de su frente’; demostrando que la glucosuria mejoraba con la actividad física” (pp. 5-10), esto refleja la

consolidación de los estudios y observaciones de los años previos en el manejo de la DM, ya en una época menos empírica para la medicina.

Chiquete et al. (2001) indican que, “según Cantani, el paciente podía comer tanto como quisiera, mientras no apareciera glucosuria” (pp. 5-10), como se observa, las dietas empleadas no tenían que ser tan restrictivas, situación que sigue viéndose hoy, el paciente puede ingerir los alimentos que desee, mientras lo haga en las cantidades adecuadas, situación que se ve respaldada por otro médico años después. El alemán Bernard Naunyn (1839 a 1925) dedicó al estudio de la DM la mayor parte de su vida, logrando una monumental obra que se publicó en 1898 titulada *Der diabetes mellitus*. Naunyn, reconociendo que casi todos los alimentos contribuían a la reserva total de glucosa, enfatizó en que la restricción dietética del paciente diabético debía hacerse con base en el ingreso calórico total y no a una prohibición alimentaria particular (Chiquete et al., 2001, pp. 5-10).

El empleo de la subnutrición en el tratamiento de diabéticos fue desarrollado por F. M. Allen, que instituía un régimen dietético severo intercalando días de ayuno. El régimen era preparado para cada paciente de manera individual: sometía al individuo al ayuno prolongado hasta que la glucosuria desapareciera, luego, reiniciaba la ingesta calórica elevándola gradualmente hasta que la glucosuria aparecía de nuevo, ajustando la alimentación en el punto de máxima ingesta sin glucosuria. Hasta la aparición de la insulina en el campo terapéutico, esta medida fue la mejor (Chiquete et al., 2001, pp. 5-10). Esta situación se puede comparar con el manejo integral que se le brinda al paciente diabético por parte de los especialistas en nutrición, que abordan cada caso de forma individual para lograr un balance entre la ingesta alimentaria y los niveles de glucosa sanguínea.

En la actualidad, se sabe que una de las principales causas de la DM es la alteración de las células pancreáticas, hecho que se empezó a encaminar en 1869, Paul Langerhans (1847-1888),

con su célebre descubrimiento reportado en 1869, aportó conocimientos que fueron claves para otros investigadores en el entendimiento de la DM. Se trata del descubrimiento de formaciones semejantes a islas en el páncreas, que diferían de los acini. Sin embargo, no fue sino hasta 1893 que el histopatólogo francés Gustave E. Laguesse sugirió que estas formaciones pancreáticas podían tener una función endocrina. Les llamó entonces “islotos de Langerhans” (Chiquete et al., 2001, pp. 5-10).

El papel del páncreas en la DM se determinó totalmente años después de las observaciones por parte de Langerhans, cuando, por fin, se identificaron las células específicas y su función, como lo indica Chiquete et al. (2001), Robert Bensley definió la función de los islotos y la diferenció de la de los acini. M. L. Lane diferenció dos tipos de células presentes en los islotos: alfa y beta. De manera independiente, E. L. Opie y L.V. Sobolev establecieron la teoría de que la diabetes era el resultado de daño en los islotos pancreáticos, siendo esto necesario para el control metabólico (Chiquete et al., 2001, pp. 5-10).

Uno de los descubrimientos que, sin duda alguna, marcó un antes y un después en el manejo de la DM es el descubrimiento de la insulina, la cual se llevó a cabo por un grupo de médicos y que en este momento es uno de los medicamentos ampliamente utilizados para el control de dicha patología, tal como lo narra Chiquete et al. (2001); en noviembre de 1920, Frederick Banting, se entrevistó con J. J. R. McLeod para solicitarle su apoyo con el fin de iniciar investigaciones para encontrar el principio antidiabético del páncreas. McLeod decide apoyar a Banting y le asigna a un estudiante de cuarto año de medicina, Charles H. Best, para ayudarlo. Dado que se presentaron dificultades técnicas, J. B. Collip se une al grupo y desarrolla mejoras en el proceso de aislamiento de la insulina. En enero 11 de 1922, Leonard Thompson, diabético de 14 años de edad, se convierte en el primer paciente en recibir el extracto pancreático. Los

resultados son publicados en febrero y marzo de 1922 en diferentes revistas científicas y en mayo se hace oficial su descubrimiento. (Chiquete et al., 2001, pp. 5-10).

Según Chiquete et al. (2001), no fue sino hasta hace aproximadamente cuarenta años que se presentó evidencia científica que indicó un modo diferente de herencia para la DM que ocurría en la madurez y de la que acaecía en la juventud. Debido a esto y a las diferencias clínicas, así como a los primeros datos que sugerían una etiología distinta, se realizaron intentos por clasificar las diferentes formas de esta enfermedad. La primera base de la diferenciación fue el hecho de la dependencia de la insulina para la supervivencia. La distinción hecha por Himsworth de pacientes con hiperglucemia en dos síndromes fue reconocida por el Grupo Nacional de Datos de Diabetes (*National Diabetes Data Group*) en 1979 como DM1 (o DM dependiente de insulina) y DM2 (o DM no dependiente de insulina) (Chiquete et al., 2001, pp. 5-10), esta diferenciación se encuentra vigente hasta la actualidad y sirve de guía para el tratamiento de cada tipo de DM, lo que es clave, ya que se les brinda un abordaje distinto.

Una de las principales causas de la DM es la resistencia a la insulina, la cual tiende a aparecer mayoritariamente en los pacientes obesos y que, si no poseen un buen control de la enfermedad, van a terminar sufriendo complicaciones que, incluso, pueden llevar a la muerte, situación que se presenta desde hace mucho tiempo, como se puede evidenciar, desde los estudios de Himsworth, se ha venido elucidando que la resistencia a la acción de la insulina juega un papel central en la etiología de la DM2. Los estudios realizados en la década de los ochenta establecieron claramente el hecho de que la resistencia a la captación de glucosa mediada por insulina y la hiperinsulinemia secundaria ocurren de manera frecuente en la población y que cuando se presentan aumenta de manera importante el riesgo de presentar una serie de consecuencias en la salud del individuo (Chiquete et al., 2001, pp. 5-10).

Como indica Chiquete et al. (2001) digno de mencionarse es la importancia de la introducción de estrategias para el tratamiento de la DM2, como la inclusión en la clínica de los hipoglucemiantes orales, tales como las sulfonilureas en 1955 por Franke y Fuchs, y las biguanidas en 1926 por otro grupo. (pp. 5-10), el descubrimiento de estos fármacos brinda una alternativa para el manejo de la DM, y de esta forma reservar la insulina para los pacientes que no obtienen una buena respuesta al uso de estos medicamentos, y muestra el hecho de que siempre se investigan nuevas maneras para tratar esta patología, situación por la cual hoy se cuenta con múltiples opciones terapéuticas.

Sin importar el descubrimiento de nuevas terapias farmacológicas, el control de la DM sigue girando alrededor de dos pilares fundamentales, como lo son la dieta adecuada y el ejercicio físico. “Sin embargo, han pasado centurias y el tratamiento central de un paciente diabético sigue y continuará siendo con base en dieta y ejercicio, sobre todo en el caso de laDM2” (Chiquete et al., 2001, pp. 5-10).

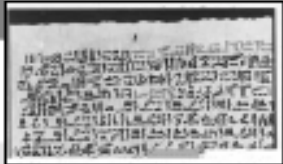



Como lo mencionan Chiquete et al. (2001), la DM2 es una patología que ha afectado a la humanidad desde bastantes siglos atrás y, desde ese momento, se empezaron a sentar las bases de su posible tratamiento. En sus inicios, se tenía una idea errada de su causa, pero tenían claro que era una enfermedad de carácter progresivo que iba causar complicaciones importantes en la calidad de vida de la persona que la padecía. Empezaron a formularse teorías sobre el papel que desempeñaba la glucosa en la enfermedad, a partir de estudios realizados en animales y empiezan a sentarse las bases fisiopatológicas de la enfermedad. De igual manera, se empieza a ver que uno de los principales órganos relacionados es el páncreas.

También indica que, en el Oriente, los médicos chinos empezaron a describir los síntomas clásicos, y que hasta hoy son la tríada característica que forman parte importante del diagnóstico clínico, como lo son el aumento en la ingesta de agua (polidipsia), incremento en la necesidad de

consumir alimentos (polidipsia) y el aumento en la necesidad miccional (poliuria). Con el transcurrir del tiempo, los avances en distintos campos de la ciencia permitieron ir dejando de lado las ideas empíricas para el diagnóstico de la DM2. Chiquete et al. (2001) menciona que “así, Tromer en 1841 y Fehlingen 1850, introdujeron pruebas cualitativas y cuantitativas, respectivamente, para la determinación de glucosa en orina...” (p. 6), siendo este un avance de suma importancia, ya que este método diagnóstico contaba con mayor respaldo científico y, de esta manera, se podía emitir un diagnóstico veras.

Chiquete et al. (2001) hace saber que empiezan a relacionar la dieta con esta patología, y empiezan a formarse los tratamientos más básicos, que hasta la actualidad siguen siendo un pilar fundamental en el manejo de la DM2, como lo son una dieta adecuada y la actividad física (ejercicio). También menciona la aparición del tratamiento farmacológico, con el descubrimiento de la insulina y el desarrollo de otros compuestos como las sulfonilureas y las biguanidas, los cuales se siguen utilizando para el control del paciente diabético.

Figura 1. Fechas y personajes de mayor relevancia en la historia de la DM.

Fecha aproximada	Personajes y aportaciones relevantes
1535 a.C.	<ul style="list-style-type: none"> En el papiro de Ebers se describe una enfermedad caracterizada por poliuria, además de medidas para combatirla. Estas medidas incluían restricciones dietéticas.  <p>Papiro de Ebers</p>
600 a.C.	<ul style="list-style-type: none"> El hindú Susruta describe a "la enfermedad de la orina dulce", mencionando dos formas de ésta: la que se asocia a obesidad y en la que se presenta emaciación.
s. I	<ul style="list-style-type: none"> Cornelio Celso habla sobre la enfermedad caracterizada por poliuria y pérdida de peso.
s. II	 <ul style="list-style-type: none"> Aretaeo de Capadocia acuña el término <i>diabetes</i> y hace una descripción particular sobre esta enfermedad, destacando la emaciación. Aetius de Amida recomienda el tratamiento dietético, incluyendo además extractos de plantas medicinales. <p>Aretaeo de Capadocia</p>
s. XI	<ul style="list-style-type: none"> Avicena propone que la diabetes podría deberse al mal funcionamiento del hígado. Recomienda entre otras medidas al ejercicio como tratamiento.
s. XVI	<ul style="list-style-type: none"> Thomas Willis instituye el degustar la orina como una prueba diagnóstica. Recomienda dietas hipocalóricas y restringidas a ciertos alimentos como parte del tratamiento.  <p>Thomas Willis</p>
s. XIX	<ul style="list-style-type: none"> Appolinaire Bouchardat recomienda a sus pacientes diabéticos el ejercicio, les restringe el pan y la leche, y les señala que deben comer lo menos que puedan. Arnoldo Cantani señala que el paciente mismo puede decidir cuánto debe comer, siempre y cuando no aparezca glucosa en orina. Bernard Naunyn recomienda que la dieta de un paciente diabético debe ser de restricción calórica y no de alimentos en particular.  <p>Bernard Naunyn</p>
s. XX	<ul style="list-style-type: none"> Frederick M. Allen instituye sus famosos regímenes dietéticos en el tratamiento del paciente diabético, logrando mejorar su supervivencia, a pesar de la pérdida de peso que ocurría con estas medidas. E.P. Joslin también emplea la "dietoterapia" en sujetos diabéticos. La <i>American Diabetes Association (ADA)</i> en 1979 emite recomendaciones sobre la dieta y el ejercicio en el manejo del paciente diabético. Esto es reconocido por la OMS más tarde. Jenkins en 1980 enfatiza la importancia de la fibra de la dieta en el control glucémico. En la década de 1990 se reconoce que las recomendaciones sobre la dieta y el ejercicio del diabético deben planearse para cada caso individualmente, sin una prescripción generalizada, como la que hiciera la ADA anteriormente en sus recomendaciones.

Fuente: Chiquete et al. (2001).

2.1.2. Antecedentes nacionales

A nivel nacional, no se han realizado estudios propiamente sobre el tema de los análogos del GLP-1, lo que se puede encontrar son artículos de revisión bibliográfica sobre dicho tema, los cuales han sido utilizados más adelante en el desarrollo de esta investigación. Las principales revisiones bibliográficas nacionales utilizadas en este trabajo son:

González y Muñoz (2014) publicaron el artículo titulado “Las Hormonas Incretinas y su Relación con la Diabetes”, en el cual abordan de forma breve los efectos de las incretinas en la DM y recalcan la importancia de conocer el mecanismo de acción y sus efectos para poder obtener un mejor control de la enfermedad.

Alvarado, Camacho, Fernández, González, Ramírez y Solís (2019) publicaron un artículo llamado “Acciones Biológicas y Fisiológicas del GLP-1”, en el que describen los efectos del GLP-1 en el organismo y concluyen que es necesario realizar más investigaciones para poder crear nuevos tratamientos debido a sus múltiples beneficios.

Chen-Ku (2020) redactó el artículo “Agonistas del Receptor GLP-1 ¿Cómo Escoger el Agente Adecuado en una Clase Terapéutica tan Heterogénea?”, en el que concluye que es necesario conocer las características farmacológicas de estos fármacos, así como sus efectos adversos, para poder elegir el medicamento más viable. De igual forma, concluye que una de las ventajas de estos fármacos es que se pueden combinar con otros fármacos antidiabéticos.

2.1.3. Antecedentes internacionales

En el ámbito internacional, se han realizado estudios comparativos entre los diferentes análogos del GLP-1. Dos de los más relevantes para esta investigación son los siguientes: el primero publicado en el año 2014, conocido como estudio AWARD-6, el cual compara directamente el uso del dulaglutide con el liraglutide; posteriormente en el año 2016 se publica

el estudio LEADER, el cual aborda el uso de liraglutide y la seguridad cardiovascular de este. Los resultados encontrados se abordan más adelante en el presente trabajo, con el fin de seguir una secuencia lógica, donde, primero, se introducirá el tema de la DM, para poder comprender mejor dicha patología y que esto conlleve al correcto análisis de la información aportada por los estudios otrora mencionados.

2.2. Diabetes Mellitus

La DM es una enfermedad crónica, que lleva a una elevación del nivel de glucosa en la sangre (hiperglicemia), causada por la falta de secreción de insulina, o por la resistencia a esta. Tal como lo manifiesta Barquilla (2017), “denominamos diabetes a un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia. Ésta puede ser consecuencia de defectos en la secreción de insulina, en su acción, o en ambas” (pp. 57-65).

2.2.1. Epidemiología

Esta enfermedad afecta a millones de personas en el mundo, según datos de la OMS (2016), en el año 2014, la padecían 422 millones de personas alrededor del mundo. Asimismo, la OMS manifestó que “la prevalencia mundial (normalizada por edades) de la diabetes casi se ha duplicado desde ese año, pues ha pasado del 4,7 % al 8,5 % en la población adulta” (pp. 1-4), esto manifiesta un incremento importante y alerta a la población médica, con el objetivo de que tome las medidas necesarias para la prevención, así como para buscar el tratamiento idóneo para el control del paciente enfermo.

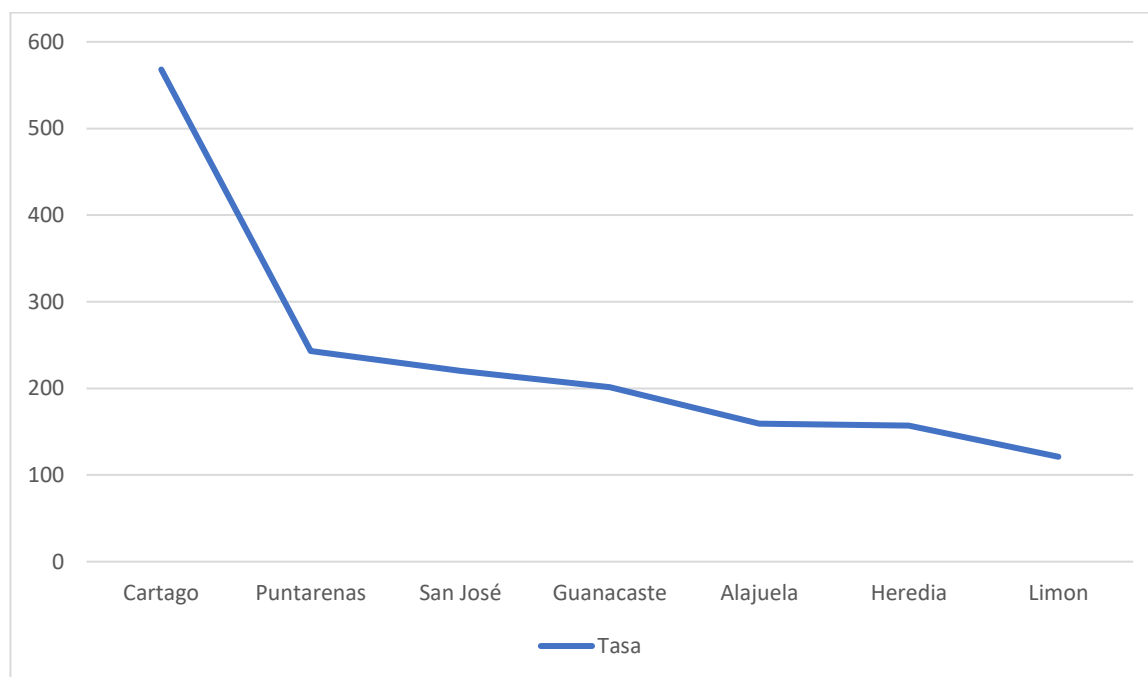
A nivel nacional, Cubero y Rojas (2017) indican que el comportamiento epidemiológico de la DM es similar al que se observa en los datos de la OMS, ya que, en un período de 3 años, la tasa general pasó de un 14,21 a un 20,34 por cada 100000 habitantes, también menciona un leve

incremento en la prevalencia, esta pasó de un 0,18 % a un 0,19 %, viéndose más afectados los adultos de 40 años (pp. 211-220).

La adopción de estilos de vida citadinos, producto de la globalización, cada vez más repercuten en la salud de la población, como, por ejemplo, las largas jornadas de empleo, que llevan a la fatiga y esto se ve reflejado en malas costumbres alimenticias y la falta de tiempo para realizar ejercicio, situaciones que están íntimamente relacionadas con el desarrollo de la DM, y esto causa un aumento en la aparición de dicha patología, así como de sus complicaciones. Ahora bien, en cuanto a la distribución de la incidencia de diabetes a lo interno del territorio, se encontró que las zonas rurales presentan los valores más altos a nivel nacional, lo cual contrasta con la investigación de Ibáñez, la cual refiere que la “adopción de estilos de vida urbanos incrementan el riesgo a desarrollar síndrome metabólico” y diabetes en las zonas urbanas (Cubero et al., 2017, pp. 211-220).

Según Cubero et al. (2017), en cuanto a la distribución, a lo interno del territorio costarricense, se destaca que la tasa promedio más alta en el periodo de estudio se presenta en la provincia de Cartago y es de 568.07, seguida por Puntarenas con 242.94, San José con 220.30, Guanacaste con 201.43, Alajuela con 159.17, Heredia con 156.89 y, finalmente, Limón con una tasa de 121.08 (pp. 211-220), Cartago encabeza la lista, pese a que, en cantidad de habitantes a nivel nacional para el mismo año, se encontraba en la tercera posición en cuanto a densidad poblacional, lo que indica que no existe una relación directa entre el número de habitantes y la incidencia o prevalencia de la DM.

Figura 2. Tasa por cada 100 000 habitantes de DM por provincia en Costa Rica.



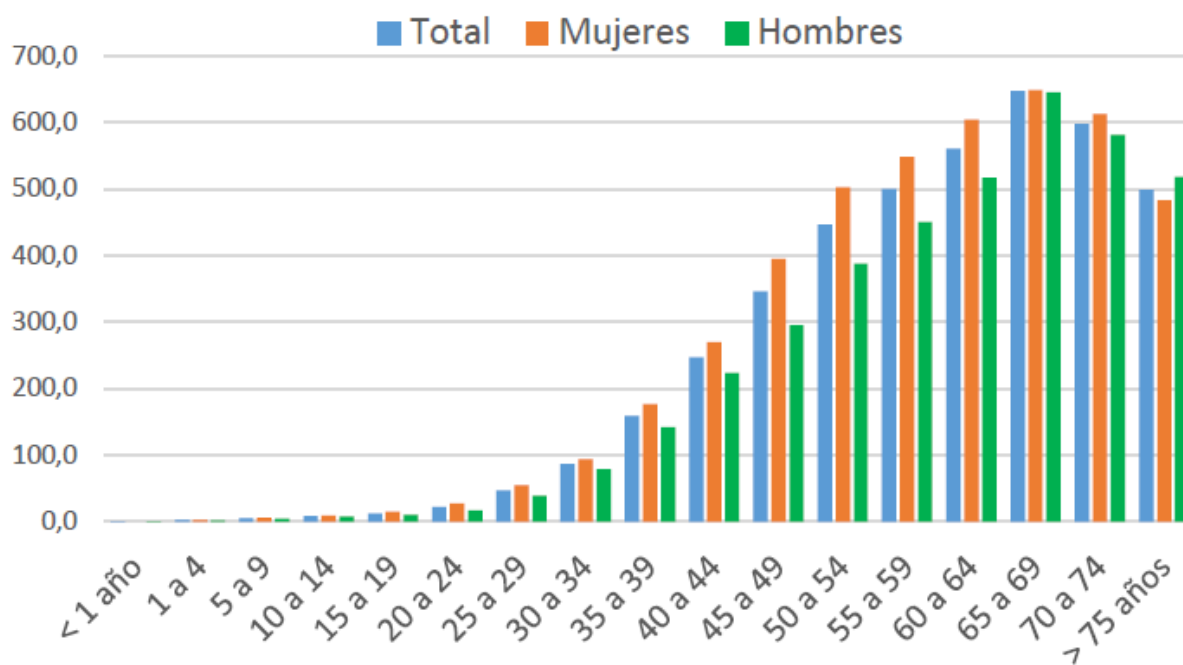
Fuente: elaboración propia.

Por otro lado, en cuanto a la distribución de esta enfermedad, según grupo de edad, se encontró que aumentan exponencialmente a partir del grupo de 30 a 35 años para el periodo del estudio, alcanzando la tasa más alta en el estrato de 50 a 54 años en los primeros 3 años con tasas de 1213 para el 2012, 1277 para el 2013 y 1229 en el 2014. Para el año 2015, se presenta un cambio significativo, ya que la incidencia más alta se presentó en el grupo de 45 a 49 años con una tasa de 1347 (Cubero et al., 2017, pp. 211-220).

También, se encontró que, en los menores de 15 años, se ha dado un cambio importante en la incidencia, ya que en el 2012 se reportan 51 casos, para el 2013 disminuye ligeramente con una incidencia de 49 casos, pero, a partir del 2014, se incrementa a 77 y, para el 2015, son 121 casos los reportados (esta situación es importante, ya que es posible que no todos los casos se estén reportando) (Cubero et al., 2017, pp. 211-220).

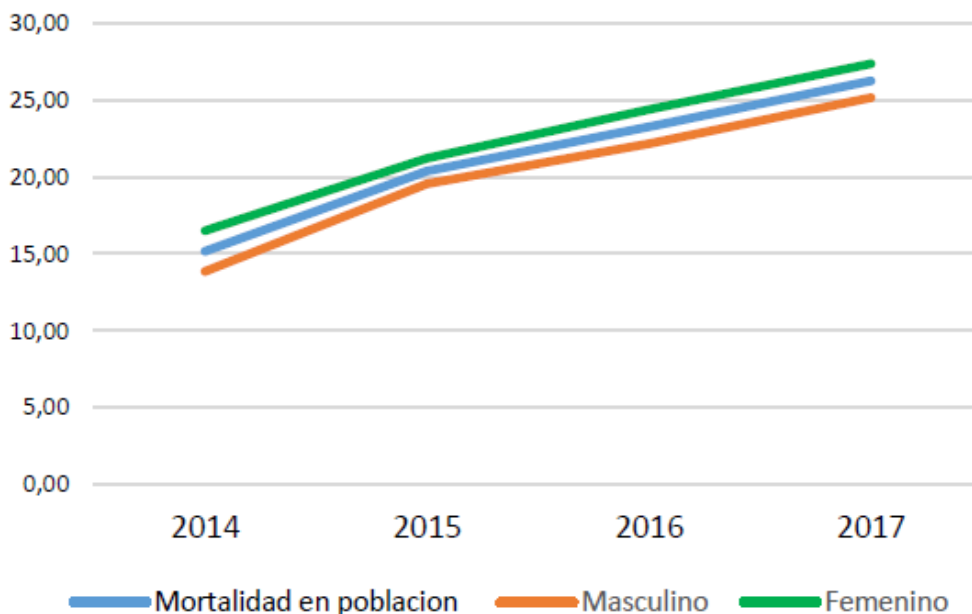
Según datos del Ministerio de Salud de Costa Rica (2019), la morbilidad de la DM tiene un pico entre los 65 y 69 años de edad, y la tasa de mortalidad, al igual que lo manifestado por Cubero et al. (2017), va en aumento.

Figura 3. Tasa de morbilidad por cada 100 000 habitantes, por DM, distribuido por edad y sexo, entre los años 2014-2018, en Costa Rica.



Fuente: Ministerio de Salud de Costa Rica (2019).

Figura 4. Tasa de mortalidad por cada 100 000 habitantes, por DM, distribuido por sexo, entre los años 2014-2017, en Costa Rica.



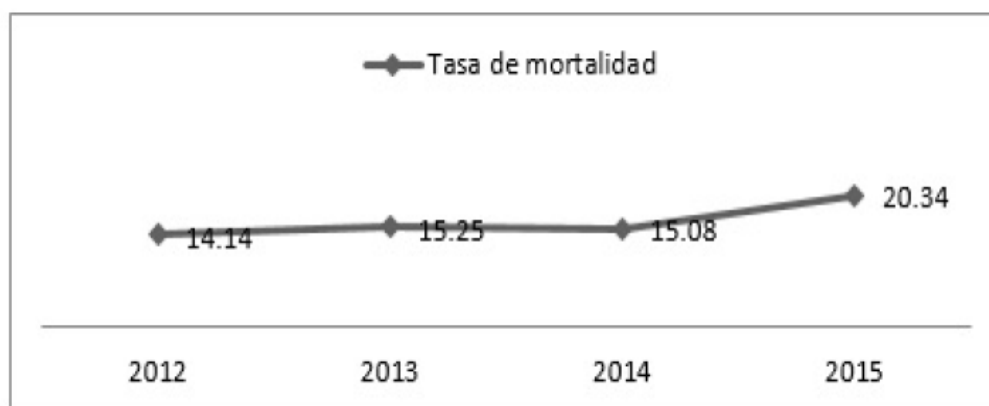
Fuente: Ministerio de Salud de Costa Rica (2019).

Cubero et al. (2017) indican que las diferencias según sexo encontradas en la presente investigación podrían ser explicadas por características por la división del trabajo, la mayor cantidad de mujeres jefas de hogar, el sedentarismo que, en algunos casos, esto implica. Sin embargo, investigaciones más recientes explican el efecto que las hormonas, el estrés psicosocial afectan de forma diferente a hombres y mujeres, lo que hace pensar que las mujeres pueden ser más propensas a desarrollar DM, resultado de factores modificables y no modificables (Cubero et al., 2017, pp. 211-220).

Cubero et al. (2017), citando a Kautzky-Willer, indican que las diferencias en biología, cultura, estilo de vida, medio ambiente y estado socioeconómico impactan las diferencias entre hombres y mujeres en la predisposición, el desarrollo y la presentación clínica. Los efectos genéticos y los mecanismos epigenéticos, los factores nutricionales y el estilo de vida sedentario afectan el riesgo y las complicaciones de manera diferente en ambos sexos (pp. 211-220).

Cubero et al. (2017) indican que la tasa de mortalidad de la DM ha ido en aumento, puesto que, en el período comprendido entre el 2012 y el 2015, esta tuvo un aumento de 6.2 puntos, y manifiestan que esto puede estar relacionado con las complicaciones resultantes de la DM.

Figura 5. Tasa de mortalidad por cada 100 000 habitantes por DM en Costa Rica entre el año 2012 y 2015.



Fuente: Cubero et al. (2017).

Cubero et al. (2017) indican, ahora bien, en cuanto a la mortalidad por diabetes, que se destaca que existe un subregistro, esto sustentado en que, al tratarse de una enfermedad que conlleva afectación de órganos y sistemas varios, muchas veces se deja de reportar la causa subyacente que conllevó a la muerte del individuo (pp. 211-220), esto indica que la tasa de mortalidad puede ser mayor, debido a que puede figurar como causa de muerte una de las complicaciones de la DM, es decir, se omite que el origen es la diabetes, no se llega a la conclusión de que el motivo de muerte es derivado de la DM.

La DM2 ha venido en aumento en Costa Rica a través del tiempo, tanto en la prevalencia, incidencia y mortalidad de esta enfermedad. Las zonas rurales del país encabezan las tasas de padecimiento de DM. Chiquete et al. (2017) plantean una posible justificación para esto, haciendo alusión a que el desarrollo urbanístico y la llegada de costumbres ciudadanas se ven

reflejadas en dicho aumento. También mencionan que el grupo etario mayormente afectado es el de 50 años, pero que, de igual forma, se ha visto un repunte de afectación en los menores de 15 años. Este aumento puede ser atribuible a los cambios en el estilo de vida al que se ve sometida la población, y la falta de una educación en pro de la salud.

El aumento en la incidencia, prevalencia y complicaciones de esta patología tiene un alto costo para las instituciones de salud pública, pues causan un incremento en los montos destinados para el tratamiento del padecimiento. Chiquete et al. (2001) reafirman que los pilares fundamentales para disminuir la aparición de la DM2 son el ejercicio y una dieta balanceada. De igual manera, indican que existe un subregistro de la enfermedad, lo cual afecta la estadística real, por lo que se puede aseverar que la incidencia, prevalencia y tasa de mortalidad pueden ser mayores a las que se tienen documentadas.

Tabla 2. Comparación de la prevalencia de la DM entre el año 2010 y 2014, en mayores de 19 años, distribuidos por sexo, en Costa Rica.

Diabetes	Población		Hombres		Mujeres	
	2010	2014	2010	2014	2010	2014
Diagnosticada	9,50 %	10 %	8,40 %	8,40 %	10,50 %	11,60 %
No diagnosticada	1,30 %	2,80 %	1,10 %	2,10 %	1,40 %	3,30 %
Prevalencia general	10,80 %	12,80 %	9,50 %	10,50 %	11,90 %	14,90 %

Fuente: Ministerio de Salud de Costa Rica (2019).

2.2.2. Clasificación de la Diabetes Mellitus

La DM se puede dividir en cuatro tipos: DM1, DM2, DMG y la diabetes mellitus de otros tipos específicos.

Tabla 3. Clasificación de la DM según la Asociación Americana de la Diabetes (ADA).

La Asociación Americana de Diabetes	
1.	Diabetes Mellitus tipo 1, con destrucción de células β , usualmente llevan a una deficiencia absoluta de insulina:
a.	Autoinmune
b.	Idiopática
2.	Diabetes mellitus tipo 2, varía desde la resistencia a la insulina a insuficiencia relativa de la secreción de insulina
3.	Otras formas específicas de Diabetes:
a)	Defectos genéticos de la función de la célula β
b)	Defectos genéticos de la acción de la insulina
c)	Enfermedades del páncreas exocrino
d)	Endocrinopatías
e)	Inducida por drogas o químicos
f)	Infecciones
g)	Formas raras de diabetes inmunomediada
h)	Síndromes genéticos asociados a Diabetes
4.	Diabetes Mellitus Gestacional.

Fuente: Ceregido (2018).

2.2.2.1. Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1)

En este tipo de DM, se produce por una destrucción autoinmunitaria de las células β del páncreas, lo que genera una deficiencia en la secreción de insulina, como lo manifiesta la ADA (2017); en la DM1, el sistema inmunitario destruye por error las células del páncreas que producen insulina. El organismo percibe estas células como invasores y las destruye. La destrucción se produce durante varias semanas, meses o años. Cuando se destruyen suficientes células beta, el páncreas deja de producir insulina o produce poca insulina (pp. 1-2).

Este tipo de DM también es conocido como insulino dependiente, ya que el paciente se debe inyectar a diario a causa de la deficiencia en las células β , pues el páncreas no produce insulina, es necesario reemplazarla. No hay insulina en pastilla. Las personas con DM1 se inyectan insulina con una jeringa, un bolígrafo de insulina o una bomba de insulina. Sin insulina, el nivel de glucosa en la sangre aumenta y es más alto de lo normal, lo que se llama hiperglucemia (ADA, 2017, pp. 1-2).

2.2.2.2. Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)

La DM2 es aquella en la que la célula β del páncreas no secreta insulina suficiente, como resultado de la resistencia a la insulina, con la DM2, el organismo no usa la insulina debidamente. Esto se llama resistencia a la insulina. Primero, el páncreas produce insulina adicional para compensar. Pero, con el tiempo, el páncreas no puede producir suficiente insulina para hacer que su nivel de glucosa en la sangre sea normal (ADA, 2017, pp. 1-2).

La ADA (2017) indica que la causa exacta de este tipo de diabetes se desconoce, pero enumera una lista de factores de riesgo para la aparición de esta, siendo estos:

- Historia de hiperglucemia, prediabetes, diabetes gestacional o una combinación de estas.

- Sobrepeso y obesidad.
- Falta de actividad física.
- Factores genéticos
- Historia familiar.
- Raza y origen étnico.
- Presión alta.
- Colesterol anormal.

2.2.2.3. Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)

Este tipo es aquel que se detecta entre la semana 24 y 28 de embarazo, sin haber tenido antecedentes de padecer esta enfermedad, “la diabetes mellitus gestacional se define como la intolerancia a los carbohidratos diagnosticada por primera vez durante el embarazo. Afecta de un 2 al 14 % de las mujeres embarazadas” (Cascante, 2014, pp. 413-415).

Para hacer el diagnóstico de este tipo de DM, la ADA indica que se tienen que obtener dos valores o más alterados, el rango normal se encuentra en la siguiente tabla:

Tabla 4. Criterios diagnósticos para Diabetes Mellitus Gestacional según la ADA.

	Carga de glucosa 100gr (mg/dl).	Carga de glucosa con 75gr (mg/dl)
	Criterios de Carpenter-Coustan	
Ayuno	95	95
1hr	180	180
2hr	155	155
3hr	140	-

Fuente: Cascante (2014).

Como se puede observar en la tabla 5, la DM gestacional es una patología que no solo va a repercutir en la gestante, sino que va a causar afectaciones en el feto, o incluso durante la

adultez de este, razón por la cual es de suma importancia realizar el tamizaje oportuno, para poder brindar el tratamiento oportuno y de esta manera evitar las complicaciones.

Tabla 5.Repercusiones de la DM gestacional para la madre, el feto, neonato, niño y adulto.

Madre	Feto	Neonato	Niño/Adulto
Trauma al parto	Hiperinsulinemia	Síndrome distress respiratorio	Obesidad
Incremento de partos por cesárea	Cardiomiopatía	Hipoglicemia	DM2
Hipertensión Gestacional/Preeclampsia	Muerte fetal	Hipocalcemia	Síndrome metabólico
DM2	Macrosomía	Hipomagnesemia	
Síndrome metabólico	Trauma al parto	policitemia	
		Hiperbilirrubinemia	
		cardiomiopatía	

Fuente: Cascante (2014).

2.2.2.4. Diabetes mellitus de otros tipos específicos

En esta variante, la DM aparece de forma secundaria, es decir, como el resultado del uso de fármacos, otras patologías (como fibrosis quística), iatrogenia, factores genéticos, entre otros, existen otros tipos mucho menos frecuentes de diabetes sin relación entre ellos, originados por un mal funcionamiento de las células del páncreas o de la insulina que estas fabrican, por problemas de metabolismo, etc. Muchas veces, estas disfunciones están causadas por defectos genéticos, drogas, infecciones u otras enfermedades (Mediavilla, 2016, pp. 1-21).

Tabla 6. Causas de diabetes mellitus de otros tipos específicos.

A. DEFECTOS GENÉTICOS EN LA FUNCIÓN DE LA CÉLULA β	
1. Cromosoma 12, NHF-1 α (MODY 3)	5. Diabetes neonatal transitoria
2. Cromosoma 20, NHF-4 α (MODY 1)	6. Diabetes neonatal permanente
3. Cromosoma 7, glucoquinasa (MODY 2)	7. ADN mitocondrial
4. Otras formas muy raras de MODY	8. Otros
B. DEFECTOS GENÉTICOS EN LA ACCIÓN DE LA INSULINA	
1. Resistencia a la insulina tipo A	
2. Leprechaunismo	
3. Síndrome de Rabson-Mendenhall	
4. Diabetes lipoatrófica	
5. Otros	
C. ENFERMEDADES DEL PÁNCREAS EXOCRINO	
1. Pancreatitis	5. Hemocromatosis
2. Trauma/Pancreatectomía	6. Pancreatopatía fibrocalculosa
3. Neoplasia	7. Otros
4. Fibrosis quística	
D. ENDOCRINOPATÍAS	
1. Acromegalia	5. Hipertiroidismo
2. Síndrome de Cushing	6. Somatostatinaoma
3. Glucagonoma	7. Aldosteronoma
4. Feocromocitoma	8. Otros
E. INDUCIDAS POR FÁRMACOS O SUSTANCIAS	

-
- | | |
|---------------------|------------------------------------|
| 1. Vacor | 7. Agonistas β -adrenérgicos |
| 2. Pentamidina | 8. Tiazidas |
| 3. Ácido nicotínico | 9. Dilantín |
| 4. Glucocorticoides | 10. Interferón- γ |
| 5. Hormona tiroidea | 11. Otros |
| 6. Diazóxido | |
-

F. INFECCIONES

1. Rubéola congénita
 2. Citomegalovirus
 3. Otros
-

G. FORMAS INFRECUENTES DE DIABETES MEDIADA POR INMUNIDAD

1. Síndrome de “Stiff-Man”
 2. Anticuerpos anti receptores de insulina
 3. Otros
-

H. OTROS SÍNDROMES GENÉTICOS OCASIONALMENTE ASOCIADOS A DIABETES

- | | |
|----------------------------|------------------------------------|
| 1. Síndrome de Down | 7. Síndrome de Laurence-Moon-Biedl |
| 2. Síndrome de Klinefelter | 8. Distrofia miotónica |
| 3. Síndrome de Turner | 9. Porfiria |
| 4. Síndrome de Wolfram | 10. Síndrome de Prader-Willi |
| 5. Ataxia de Friedreich | 11. Otros |
| 6. Corea de Huntington | |
-

Fuente: Durruty y Sanzana (2016).

Al momento de establecer un diagnóstico, es de suma importancia ubicar la DM dentro de una de estas categorías, ya que, dependiendo de esta, así será el abordaje y el manejo. Cabe destacar que la diabetes mellitus de otros tipos específicos se subdivide en 8 subcategorías, las cuales no se abordan porque carecen de relevancia para este trabajo.

2.2.3. Diagnóstico de la Diabetes Mellitus

El tamizaje para DM no es un procedimiento de rutina, es decir, no se le envían los exámenes necesarios para su detección a la población general, como lo indica Alonso et al. (2016), es recomendable realizar el tamizaje en aquellas personas que tengan un índice de masa corporal (IMC) mayor a 25 kg/m², o que cumpla con uno o más de los siguientes criterios:

- Antecedentes familiares de primer grado de DM.
- HDL < 35 mg/dl o triglicéridos \geq 250 mg/dl.
- Antecedentes de DMG o macrosomía (peso al nacer mayor a 4000 gramos) fetal.
- Glicemia basal alterada, intolerancia a la glucosa, o HbA1c $>$ 5.7 %.
- Antecedentes de enfermedad cardiovascular.
- Hipertensión arterial.
- Síndrome de ovario poliquístico.
- Condiciones asociadas a resistencia insulínica como obesidad grave, acantosis nigricans.
- Etnia.
- Sedentarismo.

Para establecer el diagnóstico de esta patología, el médico puede guiarse por el cuadro clínico que presenta el paciente, en especial por la presencia de polidipsia (necesidad aumentada de ingerir líquidos), polifagia (necesidad aumentada de consumir alimentos) y poliuria (aumento

en la cantidad de orina), sin embargo, estos síntomas pueden no estar presentes. “La diabetes puede presentarse con síntomas de variable intensidad como poliuria, polidipsia, pérdida de peso, visión borrosa o polifagia, pero generalmente no hay síntomas” (Barquilla, 2017, pp. 57-65).

Existen cuatro criterios diagnósticos basados en resultados de laboratorio, lo que brinda mayor certeza, estos son la glicemia al azar, hemoglobina glicosilada (HbA1) que permite una valoración del índice glicémico de los últimos 3 meses, glicemia basal, y prueba de tolerancia oral con 75 gramos de glucosa. Como lo menciona Barquilla (2017), la hemoglobina glucosada (HbA1c) ($\geq 6.5\%$), o glucemia basal en ayunas (GB) (≥ 126 mg/dl), o glucemia a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a 75 gr de glucosa (SOG) (≥ 200 mg/dl), todas ellas deben ser positivas en dos ocasiones. Glucemia al azar ≥ 200 mg/dl acompañada de signos inequívocos de diabetes (pp. 57-65).

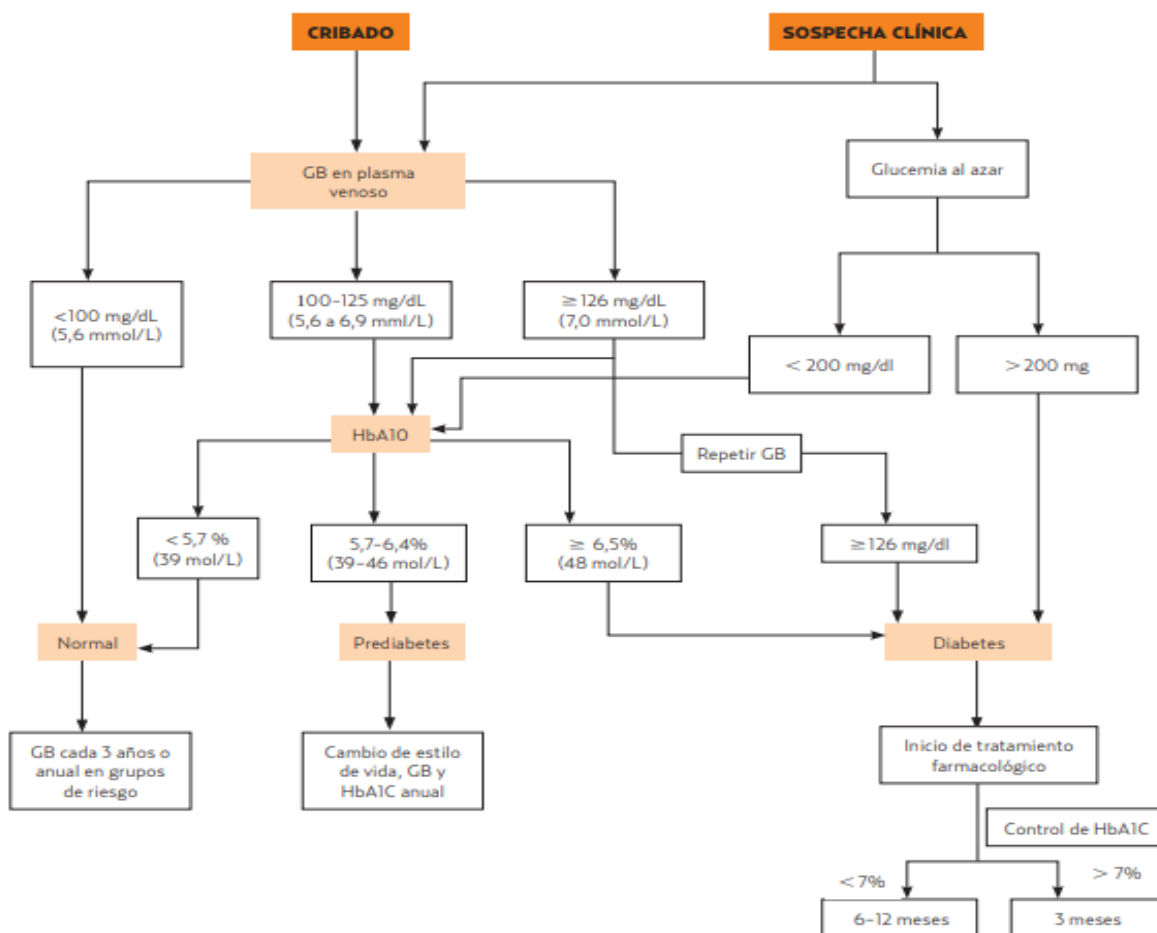
Tabla 7. Criterios diagnósticos para DM2.

	Glucemia Basal (mg/dl)	Glucemia a las 2hr tras SOG (mg/dl)	HbA _{1c} (%)	Glucemia casual (mg/dl)
Diabetes	≥ 126	≥ 200	≥ 6.5	≥ 200 y síntomas
GBA	100-125	-	-	-
ITG	-	140-199	-	-
HbA _{1c} elevada	-	-	5.7-6.4	-

Nota: SOG: Sobrecarga Oral de Glucosa; GBA: Glicemia Basal Alterada; ITG: Intolerancia a la Glucosa.

Fuente: Alonso et al. (2016).

Figura 6. Algoritmo de tamizaje y diagnóstico de la DM.



Fuente: Martínez y Parra (2019).

2.2.3.1. Hemoglobina glicosilada

Esta prueba consiste en un análisis sanguíneo, en el cual se miden los niveles de glucosa a los que se ha expuesto a los eritrocitos, como se sabe, la vida media de estos es de 120 días, lo que permite hacer una valoración en retrospectiva, una de las ventajas de esta prueba es que el paciente se la puede realizar en cualquier momento y sin ninguna consideración especial. Refleja la media de las determinaciones de glucemia en los últimos 2-3 meses en una sola medición y puede realizarse en cualquier momento del día sin preparación previa ni ayuno. Sus coeficientes de variación intraindividual (aproximadamente el 0.8 al 3 %) e interindividual (de menos del 24

al 3.6 %) son los menores de las tres pruebas. Es la prueba más recomendada para el control glucémico de la DM y, recientemente, también se ha aceptado como criterio de diagnóstico de la enfermedad (Franch y Goday, 2015, pp. 12-15).

Para que el porcentaje obtenido en esta prueba sea de valor diagnóstico tiene que ser ≥ 6.5 %, lo que se puede traducir en valores de glucosa basal en ayunas de 142, lo cual cumple con un criterio diagnóstico, si se traza una equivalencia de pruebas.

Tabla 8. Valores de equivalencia de la HbA1c con respecto a otras pruebas diagnósticas de DM2.

HbA1c	Glucemia		Glucemia		Glucemia		Glucemia		Glicemia	
	media		media de ayunas		media preprandial		media posprandial		media al dormir	
%	mg/ dl	mmol/ l	mg/ dl	mmol/ l	mg/ dl	mmol/ l	mg/ dl	mmol/ l	mg/ dl	mmol/ l
6	126	7.0								
>6.5			122	6.8	118	6.5	144	8.0	136	7.5
6.5-6.99			142	7.9	139	7.7	164	9.1	153	8.5
7	154	8.6								
>7-7.99			152	8.4	152	8.4	176	9.8	177	9.8
7.5-7.99			167	9.3	155	8.6	189	10.5	175	9.7
8	183	10.2								
>8-8.5			178	9.9	179	9.9	206	11.4	222	12.3
9	212	11.8								
10	240	13.4								
11	69	14.9								
12	98	16.5								

Fuente: De' Marziani (2018).

2.3. Fisiopatología de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)

Castillo (2015) manifiesta que la aparición de la DM2 va a estar dada por una cadena de 3 factores, la presencia de obesidad en la persona va a ser el factor desencadenante, esto va a generar la resistencia a la insulina (RI) y, por último, se va a presentar la falla funcional de la célula β del páncreas. Las células pancreáticas van a tratar de compensar dichas fallas, sin embargo, en un momento determinado, dejarán de hacerlo y es entonces cuando se empiezan a ver los efectos de la enfermedad; para vencer la RI la célula β inicia un proceso que termina en el aumento de la masa celular, produciendo mayor cantidad de insulina (hiperinsulinismo), que inicialmente logra compensar la RI y mantenerlos niveles de glucemia normales; sin embargo, con el tiempo, la célula β pierde su capacidad para mantener la hiperinsulinemia compensatoria, produciéndose un déficit relativo de insulina con respecto a la RI. Aparece, finalmente, la hiperglucemia, inicialmente en los estados post-prandiales y luego en ayunas, a partir de lo cual, se establece el diagnóstico de DM2 (Castillo, 2015, pp. 18-21).

En la DM2 (antes conocida como del adulto o no dependiente de la insulina), la secreción de insulina es inadecuada, porque los pacientes han desarrollado resistencia a la insulina. La resistencia hepática a la insulina inhibe la supresión de la producción de glucosa hepática y la resistencia periférica a la insulina afecta la absorción periférica de glucosa. Esta combinación da lugar a la hiperglucemia en ayunas y postprandial. Los niveles de insulina a menudo son muy altos, especialmente al principio de la enfermedad. Más tarde, en el transcurso de la enfermedad, la producción de insulina puede caer, lo que exacerba la hiperglucemia (Brutsaert, 2019, pp. 1-13).

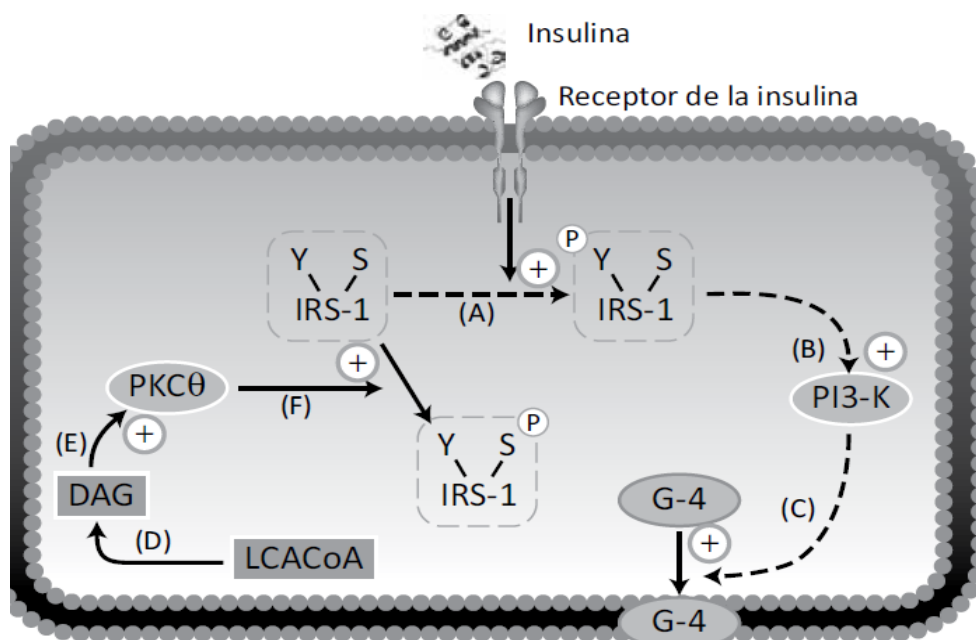
2.3.1. Resistencia a la insulina

Según Castillo (2015), la RI es un fenómeno fisiopatológico en el cual, para una concentración dada de insulina, no se logra una reducción adecuada de los niveles de glucemia. Debido a su relación con la obesidad, por definición todo obeso debería tener RI, salvo que sea “metabólicamente sano”, como puede suceder en aquellos pacientes que realizan ejercicio con frecuencia.

El adipocito parece orquestar todo el proceso; esta es una célula que básicamente acumula ácidos grasos (AG) en forma de triglicéridos (TG), pero que, además, a través de múltiples señales, conocidas como adipocinas, puede influenciar otros órganos. Su capacidad de almacenamiento se ve limitada por su tamaño, al alcanzar ocho veces el mismo, no puede seguir almacenando AG, generando migración de estos a órganos que en condiciones normales no lo hacen, como son el músculo esquelético (ME) y el hígado. (Castillo, 2015, pp. 18-21).

Castillo 2015 indican que el ME es el principal órgano blanco de la insulina, ya que allí se deposita por efecto de la insulina el 80 % de la glucosa circulante, la llegada de los AG bloquea las señales de la insulina, lo que lleva a RI en el tejido muscular esquelético. La unión de la insulina a su receptor fosforila el sustrato del receptor de insulina 1 (IRS 1) en los aminoácidos tirosina, activando la vía de la fosfoinositol 3 cinasa (PI3-K), la cual, a su vez, activa la translocación de los transportadores de la glucosa, Glut-4, desde el citoplasma hasta la membrana celular, generando poros que permiten la entrada de la glucosa a la célula. Con la llegada de los AG libres (AGL) se activa el diacilglicerol (DAG) y, posteriormente, la proteína cinasa C; esta, a su vez, fosforila el IRS, pero ya no en los aminoácidos tirosina, sino en los aminoácidos serina como consecuencia de esto el IRS ya no queda disponible para la insulina, ocasionando la RI.

Figura 7. Mecanismo de resistencia a la insulina.

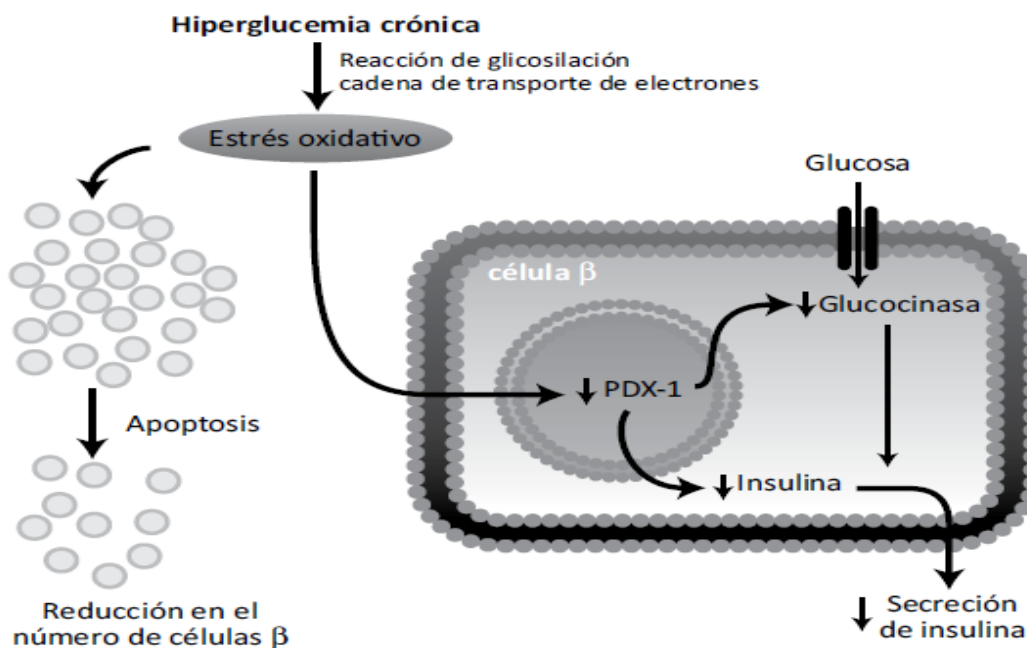


Fuente: Castillo (2015).

2.3.2. Destrucción de las células β pancreáticas

Castillo (2015) expresa que no todas aquellas personas que tengan RI van a presentar una destrucción de las células β , ya que esto parece mostrar una predisposición genética. Relaciona este proceso con dos principales reacciones oxidativas, la glucogenólisis, y la betaoxidación. El estrés oxidativo disminuye factores de transcripción (expresados en páncreas y duodeno, de donde deriva su nombre, PDX-1) que ayudan a la reparación y regeneración de la célula β . Es muy probable que el daño inicial sea más un efecto de lipotoxicidad, propia de la liberación de los AGL desde adipocitos resistentes a la insulina, pero que en la medida que avanza la enfermedad se perpetúa por la glucotoxicidad (Castillo, 2015, pp. 18-21).

Figura 8. Resultado del estrés oxidativo en las células β pancreáticas.



Fuente: Castillo (2015).

2.3.3. Otros factores relacionados en la fisiopatología

Dentro de los avances en el campo de la DM, se encuentra el efecto incretina (este efecto se describirá más adelante), el cual puede verse afectado por la destrucción de las células β del páncreas. Castillo (2015) hace ver que las células L, presentes en íleon y colon, producen el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), el cual aumenta la secreción de insulina postprandial, pero que, al darse el deterioro de las células del páncreas anteriormente mencionadas, va a presentarse una disminución del GLP-1, lo que llevaría a un incremento en la glicemia de los pacientes diabéticos.

Castillo (2015) también indica que otro órgano relacionado con la DM es el riñón, ya que este regula la pérdida de glucosa a través de los transportadores SGLPT2, por lo que al inhibir esta proteína se puede regular la hiperglicemia.

2.3.4. Octeto ominoso

En el año 2009 R. De Fronzo, cambia la manera de ver la DM, ya que, hasta ese momento, se creía que dicha enfermedad era causada por afectaciones a nivel del músculo esquelético, células pancreáticas y el hígado (triada conocida como teoría del triunvirato), estas alteraciones llevan a un estado de hiperglicemia, debido a una mala secreción de insulina por parte de las células beta del páncreas, una sobreproducción de glucosa por parte del hígado y una baja captación de glucosa en el músculo esquelético.

Figura 9. Triunvirato de la DM.



Fuente: elaboración propia.

De Fronzo (2009) agregó 5 componentes más a esa tríada, el primer agregado es el tejido adiposo, a estos 4 componentes los llamó el Cuarteto Disarmónico. De Fronzo (2009) indica que este consiste en un aumento de los ácidos grasos libres (FFA) en la sangre, situación que lleva a la alteración en la secreción insulínica y resistencia a esta (situación conocida como efecto lipotóxico).

Cuando se excede la capacidad de almacenamiento de adipocitos, los lípidos “se desbordan” hacia el músculo, el hígado y las células, causando resistencia a la insulina

hepática/muscular y secreción alterada de insulina. Los lípidos también pueden fluir hacia las células lisas vasculares arteriales, lo que conduce a la aceleración de la aterosclerosis (De Fronzo, 2009, pp. 773-795).

Como menciona De Fronzo (2009), la alteración en las células del tejido adiposo no solo predispone la aparición de la DM, sino que también afectan el sistema cardiovascular, situación que, con el tiempo, empeora el cuadro clínico del paciente.

De Fronzo (2009) expresa que la elevación de FFA estimula la producción hepática de glucosa, proceso que, en conjunto con la disminución de secreción de insulina y el aumento de la resistencia a esta, llevan a la hiperglicemia ya la aparición de la DM.

Figura 10. Cuarteto disarmónico de la DM.



Fuente: elaboración propia.

El quinto componente del octeto ominoso es el sistema gastrointestinal con una disminución del efecto incretina, a estos 5 integrantes De Fronzo (2009) los llamó el Quinteto Quintesencial, los dos principales factores que intervienen son el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el polipéptido inhibidor gástrico (GIP). Estas hormonas se conocen con el nombre de incretinas y son producidas y secretadas como resultado de la ingestión de alimentos. El GIP y el GLP-1 van a estimular la producción de insulina, inhibir la secreción de glucagón y retrasar el vaciamiento gástrico (los últimos dos efectos son resultado principalmente del GLP-1).

De Fronzo (2009) manifiesta que, en la DM2, hay una disminución de GLP-1, y resistencia al GIP, esto conlleva a una disminución en la secreción de insulina y un aumento en la secreción de glucagón, lo que resulta en una hiperglicemia.

Figura 11. Quinteto quintesencial de la DM.



Fuente: elaboración propia.

Las células pancreáticas son el sexto componente, al que De Fronzo llamó Sexteto Cetáceo. “Los diabéticos tenían una tasa marcadamente elevada de HGP basal, que se correlacionaba estrechamente con el aumento de la concentración de glucagón en plasma en ayunas” (De Fronzo, 2009, pp. 773-795). Como se puede observar, la célula alfa del páncreas adquiere un papel importante en la fisiopatología de la DM, ya que esta es la encargada de la secreción del glucagón, sustancia que, según De Fronzo (2009), lleva a un aumento de la producción hepática de glucosa, lo que puede predisponer a la aparición de esta patología.

Figura 12. Sexteto cetáceo de la DM.



Fuente: elaboración propia.

El siguiente miembro, y el más reciente, implicado en la patogenia de la DM2 es el riñón, que conjunto con el músculo, el hígado, las células β , las células α , los adipocitos, y el intestino forman el Septeto Septicida (De Fronzo, 2009, pp. 773-795).

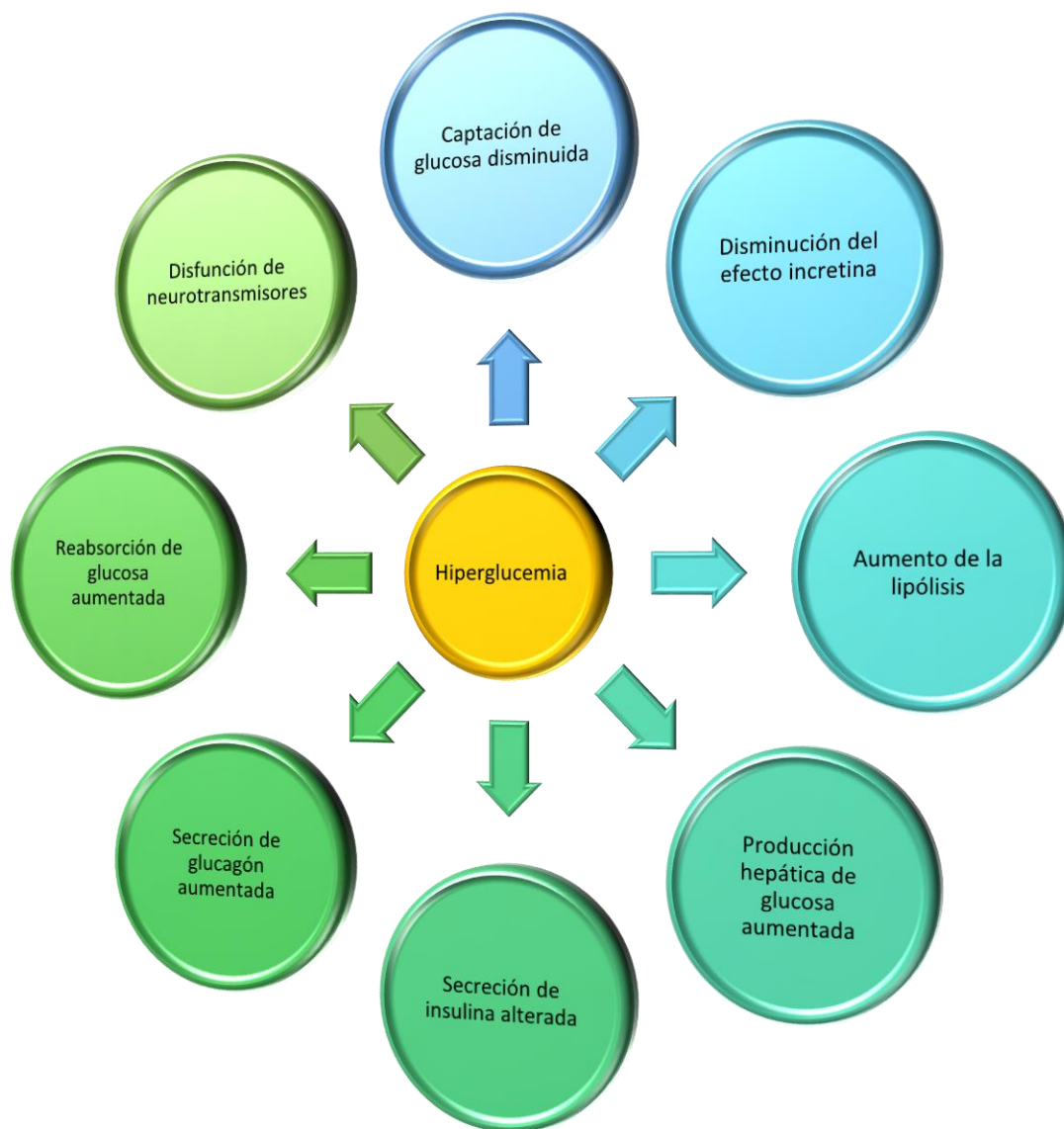
De Fronzo (2009) deja en claro el papel del riñón en la aparición de la DM, ya que manifiesta que este órgano en el caso de los pacientes diabéticos tipo 2, reabsorbe glucosa en cantidades mayores que las normales y no permite que se excrete por la orina, evitando así la compensación renal en el caso de presentarse hiperglicemia.

Figura 13. Septeto septicida de la DM.



Fuente: elaboración propia.

El último componente que se agregó es el cerebro, el cual en conjunto con los otros 7 desarrollados anteriormente forman el Octeto Ominoso. De Fronzo (2009) indica que este es el componente más importante, ya que desempeña un papel fundamental en la regulación del apetito, por lo que regula la ingesta de comida en los pacientes. Pero, al parecer, el cerebro, al igual que el músculo esquelético y el hígado, puede desarrollar cierta resistencia a la insulina, y de esta manera genera un aumento en la HGP, causando así una hiperglicemia.

Figura 14. Octeto ominoso de la DM.

Fuente: elaboración propia.

El octeto ominoso planteado por De Fronzo (2009) no solo permite comprender de una mejor forma la fisiopatología de la DM, sino que también invita a realizar un cambio en el abordaje y tratamiento de esta, ya que deja en claro que esta enfermedad es causada por múltiples

factores entrelazados, por lo que se debe tratar cada una de las causas expuestas. De Fronzo (2009) sugiere que la terapia del paciente diabético se tiene que basar en tres pilares fundamentales, iniciar el tratamiento de una manera rápida, para evitar las complicaciones que llevan a la falla de varios factores implicados en el octeto, tratar con varios fármacos que aborden los diferentes procesos que llevaron a la aparición de la DM en el paciente y en tratar de corregir las fallas fisiopatológicas y no únicamente disminuir la hemoglobina glicosilada.

2.4. Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)

Tanto el manejo farmacológico como el no farmacológico de la enfermedad, va a basarse en cumplir las mismas metas, como lo menciona el Ministerio de Salud de Costa Rica (2007) son:

- Valor de HbA1c menor a 7 %.
- Presión arterial (PA) inferior a 130/80 mmHg.
- Colesterol LDL por debajo de 100 mg.
- Triglicéridos inferiores a 150 mg.
- Colesterol HDL por arriba del 40 %.

“El tratamiento de la DM tiene como objetivos asegurar al paciente una buena calidad de vida, disminuir el riesgo de complicaciones específicas (retinopatía, nefropatía, neuropatía) y de eventos cardiovasculares (CV) que son su principal causa de mortalidad” (Aylwin, 2016, pp. 235-256).

Para lograr un control óptimo de la DM, se deben realizar cambios en el estilo de vida (tratamiento no farmacológico) que le permitan al paciente mejorar su condición y evitar que la enfermedad progrese, en diversas ocasiones, los cambios en el estilo de vida del paciente no son

suficientes y es entonces cuando se debe instaurar el tratamiento farmacológico, ya sea utilizando uno o varios fármacos, por lo que estas dos formas de tratamiento se complementan entre sí.

2.4.1. Tratamiento no farmacológico

El primer pilar de esta forma de tratamiento es la educación, ya que un paciente educado va a conocer su enfermedad y cuáles son las medidas que debe tomar para llevar un manejo óptimo de la patología. Ningún programa funciona si no logra la persona con diabetes progresar en el manejo de su enfermedad y mejore su perspectiva de salud y de vida. Es importante el aporte de las personas por medio de comentarios y sugerencias, para ir perfeccionando el programa educativo, es saludable la formación de un equipo de educación en cada unidad de atención formado por personal capacitado en educación en diabetes, personas con diabetes y representante de la comunidad con experiencia en diabetes (Ministerio de Salud de Costa Rica, 2007, p. 28).

Una de las primeras medidas que se deben tomar con el paciente diabético es la instauración de una dieta balanceada, lo que permitirá un mejor control de la glicemia. Con una alimentación adecuada, muchas alteraciones metabólicas de la diabetes pueden ser corregidas simultáneamente, por ello, el personal de salud tiene una gran responsabilidad en la orientación nutricional de sus pacientes, sobre todo con la motivación para iniciar y mantener los cambios en el estilo de vida que contribuyen al control glicémico. (Ministerio de Salud de Costa Rica, 2007, p. 28).

El Ministerio de Salud de Costa Rica (2007) indica que la dieta debe basarse en un adecuado horario de comidas, cantidad de porciones adecuadas y balanceadas, que le permitan al paciente un control de peso, ya sea mantener el peso adecuado, o perder peso en caso de ser un paciente con obesidad.

Alonso et al. (2016) hace las siguientes recomendaciones para el control adecuado del peso del paciente diabético mediante la dieta:

- Una pérdida de peso que lleve al paciente a un IMC lo más cercano a 25 kg/m^2 .
- Una dieta hipocalórica acompañada de un programa de ejercicio físico.
- Mantener una alimentación balanceada y variada, sin la necesidad de suplementos vitamínicos, antioxidantes o minerales.
- Mantener el plan nutricional a lo largo de la vida del paciente.
- Realizar una disminución en la ingesta calórica, de grasas, y carbohidratos.
- Tener en cuenta la glicemia del paciente, y tomar en cuenta el consumo de alimentos fibrosos como cereales integrales, verduras, hortalizas y legumbres.
- Mantener un consumo de fibra mayor a 40 g/día .
- Limitar la ingesta alcohólica.
- Disminuir la ingesta de sal a menos de 2300 mg/día .
- Consumir en la dieta entre un 45 \% - 60 \% de carbohidratos, 15 \% - 20 \% de proteínas, y menos de 35 \% de grasas.
- Ingesta de grasas saturadas menor al 10 \% .
- Realizar por lo menos 5 comidas al día.

Como se ha mencionado anteriormente, la obesidad es un factor que agrava la situación de salud del diabético, situación por la cual, además de instaurar un régimen de dieta, se debe recomendar al paciente que realice ejercicios constantemente. La actividad física de intensidad moderada debe realizarse diariamente o al menos cinco días a la semana. La misma cantidad de actividad física puede ser lograda por diferentes actividades. Por ejemplo, 15 minutos de subir

escaleras, 30 minutos de bailar al ritmo intenso y 45 minutos de algún juego activo con los niños o tarea del hogar (Ministerio de Salud de Costa Rica, 2007, p. 37).

2.4.2. Tratamiento farmacológico

Por más de 60 años, se dispuso solo de tres grupos farmacológicos para el tratamiento de la diabetes mellitus (DM): la insulina, la metformina y las sulfonilureas. Sin embargo, en los últimos años y como consecuencia de los avances en el conocimiento de la patogenia de la DM2, se han desarrollado nuevos fármacos con novedosos mecanismos de acción y con diferentes perfiles de seguridad, entre ellos los compuestos con efecto incretina y los glucosúricos que actúan en los trastornos a nivel intestinal y renal presentes en la DM2 (Aylwin, 2016, pp. 235-256). Para el abordaje de esta enfermedad, existen una gran variedad de fármacos, los cuales serán mencionados, pero no se profundizará en ellos, ya que los únicos que poseen relevancia para esta investigación son los análogos del GLP-1, que se desarrollarán más adelante.

2.4.2.1. Biguanidas

Cuautle, Molina y Rodríguez (2017) definen a esta familia de fármacos antidiabéticos como sensibilizadores a la insulina e indican que estos disminuyen la glicemia del paciente sin estimular la secreción de insulina. Hacen mención de que otro de los efectos positivos es la disminución de los lípidos circulantes.

El fármaco más utilizado es la metformina. Actúa como un antihiperlipemizante, reduce la producción hepática de glucosa inhibiendo la gluconeogénesis y la glucogenólisis, aumenta captación de glucosa a nivel muscular y disminuye absorción de glucosa a nivel gastrointestinal. Todos estos mecanismos permiten utilizarla en diferentes escenarios clínicos en los que está involucrada, sobretodo, la resistencia a la insulina. Su bajo costo le asegura el primer lugar en el

tratamiento de la DM2, pero también en patologías que la preceden (Ávila, Betancourt, Ramos, Rodas, Rodríguez y Vicente, 2019, pp. 28-32).

El principal punto a tener en cuenta para el uso de este medicamento es una afectación renal del paciente. “Su uso estaría condicionado por la función renal, ya que su utilización en insuficiencia renal aumentaría el riesgo de acidosis láctica. Según la ficha técnica, está contraindicada en pacientes con filtrado glomerular menor de 60ml/min/1.73m²” (Alonso et al., 2016, pp. 1-51.)

2.4.2.2. Sulfonilureas

Estos fármacos se empezaron a utilizar hace más 50 años y forman parte del tratamiento base de la DM. “El mecanismo de acción principal es aumentar la secreción de insulina por las células beta pancreáticas. La hiperinsulinemia resultante vence, al menos en parte, la insulinoresistencia hepática y muscular disminuyendo la hiperglucemia” (Serra, 2016, pp. 522-546).

Alonso et al. (2016) señala que el principal efecto secundario de estos fármacos es la hipoglicemia, la cual puede prolongarse en el tiempo. Además, indican que las principales personas que se ven afectadas por este efecto son las personas de edad avanzada y que usen clorpropamida y glibenclamida.

2.4.2.3. Tiazolinedionas

De acuerdo con Serra (2016), “Estas drogas activan los receptores proliferadores de peroxisomas nucleares. Son verdaderos insulino sensibilizadores, actuando sobre el músculo esquelético y miocárdico, hígado y tejido adiposo. Actúan también sobre la célula beta aumentando la secreción de insulina y preservando su función” (pp. 522-546).

Cuautle, Molina y Rodríguez (2017) indican que esta familia de fármacos disminuye la resistencia a la insulina endógena, mediante la interferencia de ciertos genes y sustancias

mediadoras en la aparición de esta. Dichas acciones aumentan la sensibilidad a la insulina en el músculo y en el hígado, y aseguran que pueden causar una disminución en la HbA1c similar a la metformina, sulfonilureas o la insulina, sin causar hipoglicemia.

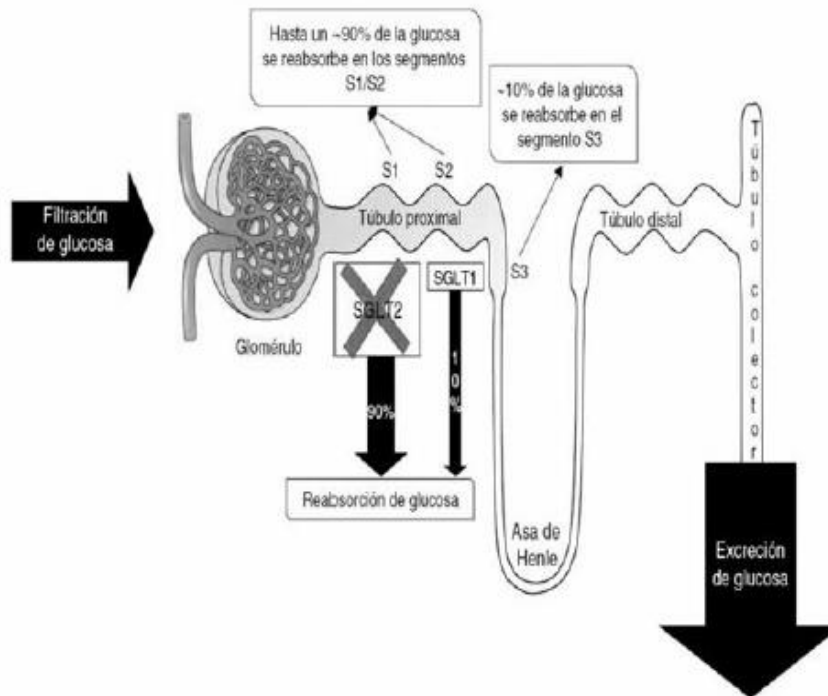
Los efectos adversos reportados de estos fármacos han limitado su utilidad. Se ha observado un riesgo de falla cardíaca congestiva en 1 a 3 % de los pacientes tratados con TZD, debido al incremento en el volumen intravascular. Otros efectos adversos observados son a nivel óseo (Cuautle, Molina y Rodríguez, 2017, pp. 203-211).

2.4.2.4. Inhibidores del SGLT2

Representan la clase más nueva de agentes orales aprobados para el tratamiento de la DM2 en Estados Unidos y en Europa. Son medicamentos considerados de segunda o tercera línea, según las guías de práctica clínica de la mayoría de las instituciones internacionales. La FDA ha aprobado el uso de tres de ellas: canaglifozina, dapaglifozina y empaglifozina (Serra, 2016, pp. 522-546).

Alonso et al. (2016) señalan que estos medicamentos disminuyen la reabsorción de la glucosa a nivel renal, exactamente en el túbulo proximal, causando glucosuria mediante la inhibición del cotransportador de sodio-glucosa de tipo2 (SGLT2). También manifiestan que los principales efectos secundarios son las infecciones urinarias y genitales.

Figura 15. Mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT2.



Fuente: Serra (2016).

2.4.2.5. Meglitinidas

Las meglitinidas (repaglinida y nateglinida) presentan un mecanismo de acción similar al de las sulfonilureas, ya que actúan sobre el mismo receptor, aunque en un lugar distinto. Tienen una semivida plasmática más baja que las sulfonilureas y deben administrarse con mayor frecuencia (Alonso et al., 2016, pp. 1-51).

Cuautle, Molina y Rodríguez (2017) señalan que estos fármacos aumentan la producción de insulina durante la primera fase de liberación de esta, mediante una despolarización de la membrana, que causa la apertura de canales de calcio voltajes dependientes.

2.4.2.6. Inhibidores de la DPP-4

Actúan inhibiendo la enzima DPP-4, que degrada las hormonas denominadas incretinas (GLP-1 y péptido insulínico dependiente de glucosa). Asimismo, aumentan la secreción de

insulina mediada por glucosa y suprimen la secreción de glucagón, con lo que reducen la producción hepática de glucosa (Alonso et al., 2016, pp. 1-51).

Tabla 9. Principales características de los inhibidores de la DPP-4.

	Sitagliptina	Vildagliptina	Saxagliptina	Linagliptina	Alogliptina
Nombre comercial	Januvia®	Galvus®	Onglyza®	Trayenta®	Vipidia®
Selectividad sobre DPP4	Alta	Moderada	Moderada	Alta	Alta
%de biodisponibilidad	87	85	67	~30	70
% de inhibición a las 24 h	>80	<40 (~80 a las 12 h)	~70	<80	~5
Metabolismo	Mínimo	Hepático No x CYP450 Metabolismo inactivo	Hepático Vía CYP 3A/5 Metabolismo activo	Mínimo	Mínimo

	Sitagliptina	Vildagliptina	Saxagliptina	Linagliptina	Alogliptina
Vía de eliminación	Renal >80 % droga activa	Renal 22 % droga original 55 % inactivo	Renal 25 % droga original 55 % metabolito activo	Predominantemente biliar <6 % renal	Predominantemente renal >70 % droga activa
Vida media	~12 h 30 min	~2 h	~2 h 30 min	~12 h	~21 h
Dosis recomendada	100 mg 1 x día	50 mg 2 x día	5 mg 1 x día	5 mg 1 x día	25 mg 1 x día
Dosis en ER FG >50 ml/min	Dosis habitual	Dosis habitual	Dosis habitual	Dosis habitual	Dosis habitual
Dosis en ER FG 30-49 ml/min	50 mg/día	50 mg/día	2.5 mg/día	No requiere ajuste	12.5 mg/día
Dosis en ER FG <30 ml/min	25 mg/día	50 mg/día	2.5 mg/día	No requiere ajuste	6.25 mg/día

	Sitagliptina	Vildagliptina	Saxagliptina	Linagliptina	Alogliptina
Insuficiencia hepática leve a moderada	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Insuficiencia hepática severa	No estudiada	No	Sí	Sí	No

Fuente: Serra (2016).

2.4.2.7. Insulina

La insulina es una hormona con un efecto hipoglicemiante, este se presenta cuando esta hormona interactúa con los receptores insulínicos presentes en las células musculares y adiposas, esta interacción causa una inhibición en la producción de glucosa por parte del hígado, y propicia la absorción de glucosa por parte de las células. “La insulina es la única droga que tiene la capacidad potencial de normalizar la HbA1c en prácticamente todo paciente con DM. La mejoría del control glucémico se acompaña generalmente de efectos secundarios, principalmente aumento de peso e hipoglicemias” (Serra, 2016, pp. 522-546).

Tabla 10. Tipos de insulina.

Tipo de insulina	Nombre comercial	Presentación (100 UI/ml)	Inicio	Pico	Duración
Insulinas humanas de acción rápida					
Regular	Actrapid®	Vial, Innolet	30 min	2-4 h	6 h
	Humulina Regular®	Vial, Pen			
Análogos de insulina de acción rápida					
Aspart	Novorapid®	Flexpen	10-15 min	1-2 h	3-4 h
Glulisina	Apidra®	Solostar, Vial			
Lispro	Humalog®	Kwikpen, Vial			

Tipo de insulina	Nombre comercial	Presentación (100 UI/ml)	Inicio	Pico	Duración
Insulina humana de acción intermedia					
Isófana NPH	Insulatard®	Vial, Flexpen	1-2 h	4-8 h	12 h
	Humulina NPH®	Vial, Kwikpen			
Análogos de insulina de acción intermedia					
Lispro NPL	Humalog Basal®	Kwikpen	1-2 h	4-8 h	12-15 h
Mezclas de insulina humana o análogos					
Rápida + NPH	Mixtard 30®	Vial, Innolet	30 min	3-8 h	12 h
	Humulina 30/70®	Vial, Kwikpen			
Aspart + NPA	Novomix 30, 50 y 70®	Flexpen	10-15 min	3-8 h	12 h
Lispro + NPL	Humalog Mix 25 y 50®	Kwikpen			

Tipo de	Nombre	Presentación	Inicio	Pico	Duración
insulina	comercial	(100 UI/ml)			
Análogos de insulina de acción prolongada					
Glargina	Lantus®	Vial, Solostar	1-2 h	-	18-24 h
Detemir	Levemir®	Flexpen, Innolet	1-2 h	-	12-18 h

Fuente: Alonso et al. (2016).

Tabla 11. Principales fármacos utilizados en el tratamiento de la DM2.

	Acción principal	Ventajas	Desventajas	Contraindicaciones
Biguanidas				
Metformina	Disminuye la producción hepática de glucosa	<ul style="list-style-type: none"> · Amplia experiencia · ↓HbA_{1c} (1,5-2%) · No hipoglucemias · ↓glucemia basal · ↓insulinemia · ↓CCV · ↓peso · ↓colesterol total, c-LDL y TG · ↑c-HDL 	<ul style="list-style-type: none"> · Diarrea · Acidosis láctica · Malabsorción de B12 	<ul style="list-style-type: none"> · Hipersensibilidad · Cetoacidosis diabética y precoma diabético · Insuficiencia hepática · Insuficiencia renal (FG < 60 ml/min) · Patología aguda con riesgo de alteración renal: shock, deshidratación e infección grave · Enfermedad con riesgo de hipoxia tisular: insuficiencia cardíaca o respiratoria, IAM reciente y shock · Intoxicación

	Acción principal	Ventajas	Desventajas	Contraindicaciones
				alcohólica aguda o alcoholismo · Embarazo y lactancia
Sulfonilureas				
Glibenclamida	Estimula la secreción de insulina	· Amplia experiencia · ↓HbA1c (1,5-2 %) · ↓riesgo microvascular	· Hipoglucemias · ↑insulinemia · ↑peso · Eficacia limitada en el tiempo	· Alergia a sulfamidas · Insuficiencia renal · Insuficiencia hepática grave · Embarazo y lactancia
Glicazida				
Glimepirida				
Glipentida				
Glipizida				
Gliquidona				
Secretagogos de acción rápida				
Nateglinida	Estimula la secreción de insulina	· ↓HbA1c (0,5-2 %) · ↓glucemia posprandial · ↓oscilaciones de la glucemia posprandial · Flexibilidad de dosis	· Hipoglucemias · ↓insulinemia · ↓peso	· Contraindicado con gemfibrozilo
Rapaglinida				
Tiazolinedionas				
Pioglitazona	Disminuye la resistencia periférica a la insulina	· ↓HbA1c (1-1,5 %) · ↓glucemia basal · ↓insulinemia · ↓TG · ↑c-HDL · ↓CCV	· Hepatotoxicidad · Edemas · Descompensación e insuficiencia cardíaca · ↑peso · Fracturas óseas	· Insuficiencia cardíaca · Insuficiencia hepática
Inhibidores de la DPP-4				
Linagliptina	· Disminuye la secreción de glucagón · Estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa	· ↓HbA1c (0,6-1 %) · No hipoglucemias · Buena tolerancia	· Nasofaringitis · Infecciones del tracto respiratorio y urinarias En monoterapia: infecciones respiratorias altas y del tracto urinario, gastroenteritis, sinusitis y nasofaringitis,	· Vildagliptina no se debe utilizar en insuficiencia hepática. · Saxagliptina no se debe usar en insuficiencia hepática grave. · Sitagliptina no requiere ajuste de dosis en
Saxagliptina				

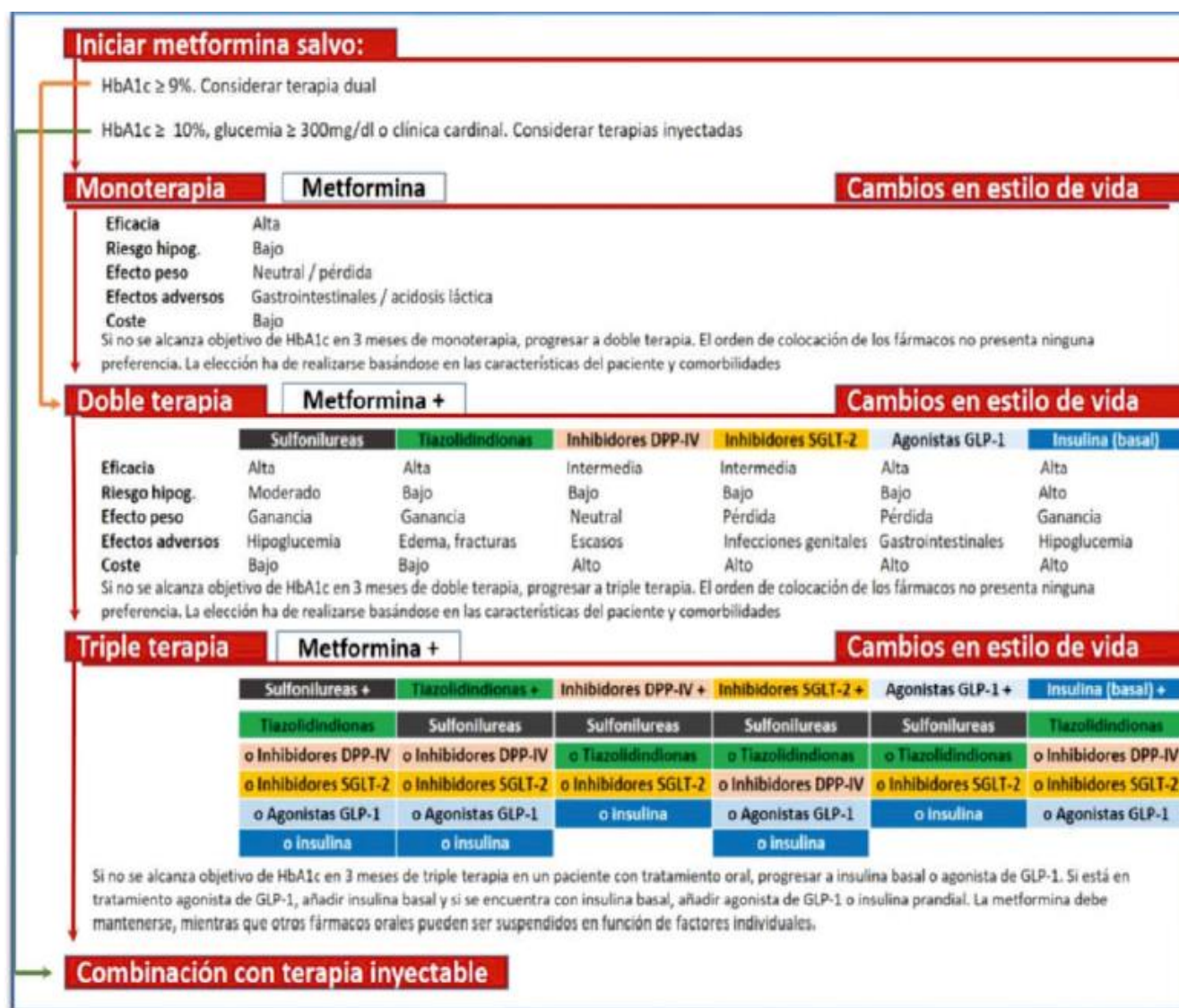
	Acción principal	Ventajas	Desventajas	Contraindicaciones
Sitagliptina			cefalea y vómitos En monoterapia: infecciones respiratorias altas, nasofaringitis y cefalea, hipoglucemia, artrosis, dolor en extremidad	insuficiencia hepática leve o moderada ·Linagliptina dispone de estudios farmacocinéticos que indican que no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática, pero
Vildagliptina			En monoterapia: mareos Requiere control de la función hepática antes del inicio del tratamiento. Durante el tratamiento debe monitorizarse la función hepática a intervalos de tres meses durante el primer año y después de forma periódica	·no se dispone de experiencia clínica en estos pacientes ·Embarazo y lactancia
Agonistas del GLP-1				
Exenatida	Incretín	·↓HbA1c (0,6-1 %)	·Efectos gastrointestinales, náuseas, vómitos y diarreas	·Insuficiencia renal moderada y grave
Liraglutida	mimético	·↓peso		
Lixisenatida	GLP-1, incrementa	·No hipoglucemia	·Pancreatitis aguda	·Embarazo y lactancia
Albiglutida	la secreción de insulina		·Inyectable	Enfermedad gastrointestinal grave.
Simaglutida	(dependiente de glucosa), aumenta la sensación de saciedad y retrasa el vaciamiento gástrico			
Dulaglutida				
Inhibidores del SGLT2				
Dapagliflozina	·Inhibidor del SGLT-2	·↓HbA1c (0,5-0,7 %)	·Hipoglucemia	·Insuficiencia renal moderada y grave
Empagliflozina	selectivo y reversible,	·↓peso	·Vulvovaginitis, balanitis e infecciones	
Canagliflozina		·↓moderada de		·Enfermedad

Acción principal	Ventajas	Desventajas	Contraindicaciones
· Inhibe reabsorción de glucosa en riñón	la presión arterial	genitales · Dislipidemia · Aumento del hematocrito	gastrointestinal grave · Embarazo o lactancia

Notas: c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; CCV: complicaciones cardiovasculares; DPP-4: dipeptidil peptidasa 4; FG: filtrado glomerular; GLP-1: péptido similar a glucagón tipo 1; HbA1c: hemoglobina glucosilada; SGLT-2: cotransportador de la bomba de sodio-glucosa tipo 2; TG: triglicéridos.

Fuente: elaboración propia, a partir de Alonso et al. (2016).

Figura 16. Algoritmo de Manejo Farmacológico de la DM.



Fuente: Del Val Zaballós (2020).

2.5. Riesgo cardiovascular y diabetes

Lahera (2017) menciona que las enfermedades cardiovasculares son actualmente la primera causa de muerte en los países occidentales. Consisten esencialmente en la formación de una lesión en la pared de las arterias que irrigan el corazón (coronarias) o el cerebro, de manera que se produce un estrechamiento de la luz de estas, que reduce el flujo sanguíneo y puede afectar gradualmente la actividad de los órganos vitales que nutre. Este proceso se denomina aterosclerosis. Si la arteria queda completamente obstruida, habitualmente por un trombo, se produce un infarto o un accidente cerebrovascular, con graves complicaciones y consecuencias.

Desde la publicación del estudio de Framingham¹, es conocido que los pacientes con DM2 presentan más riesgo cardiovascular que el resto de la población, encontrándose el doble de riesgo en hombres y el triple en mujeres diabéticas en comparación con los no diabéticos (Chaves y Bolaños, 2017, pp. 13-17).

Chaves y Bolaños (2017), citando a Haffner et al., manifiestan que los pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular establecida presentan el mismo riesgo de un infarto agudo al miocardio que los pacientes que ya presentaron un evento coronario previo. Ya en el NCEP-ATP III, el cual se publicó en el año 2002, se considera a la DM-2 como un equivalente de riesgo cardiovascular.

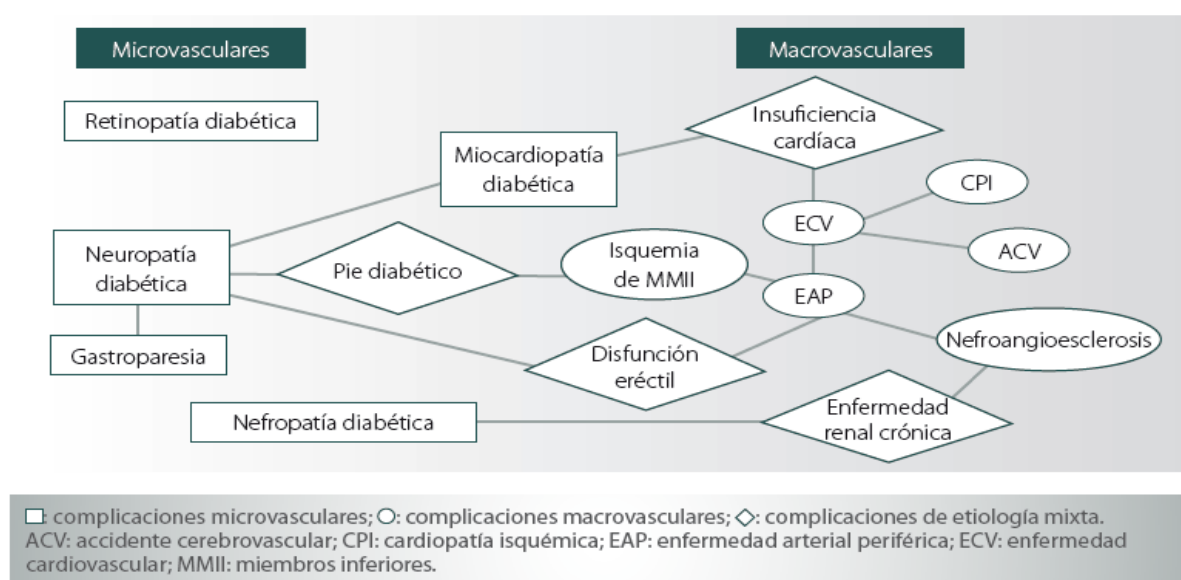
Serra (2016) manifiesta en su artículo que la enfermedad cardiovascular es la causa de muerte más frecuente de los pacientes diabéticos, siendo la responsable de más del 70 % de los decesos. Asimismo, indica que la Federación Internacional de Diabetes (IDF) estima que, al menos 290 millones de personas con DM, fallecerán de enfermedad cardiovascular en los próximos años.

La hiperglicemia es el principal factor de riesgo de complicaciones microvasculares en pacientes con DM2. Sin embargo, la enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de

muerte y la disminución de la HbA1c tiene tan solo un modesto efecto en la reducción del riesgo de ECV y la mortalidad (Abdul-Ghani et al., 2017, pp. 813-820).

Serra (2016) señala que por cada 18 mg/dl que aumente la glucosa en ayunas, el riesgo de eventos cardiovasculares o muerte incrementa en un 17 %, mientras que un aumento de 1 % en los valores de HbA1c significa un incremento de hasta un 18 % de riesgo de aparición de enfermedad cardiovascular.

Figura 17. Complicaciones microvasculares y macrovasculares causadas por la DM.



Fuente: Alonso et al. (2016).

En los últimos años, han aparecido una nueva variedad de medicamentos para el control de los niveles de glicemia. Esto significa que a la hora de escoger el tratamiento hipoglicemiante para un paciente no solo se debe valorar la potencia para disminuir la glicemia, sino que también su perfil cardiovascular y más tomando en cuenta que muchos de los pacientes con DM también tienen otros factores de riesgo cardiovascular e incluso ya una enfermedad vascular establecida (Chaves y Bolaños, 2017, pp. 13-17).

Chaves y Bolaños (2017) hacen observar que una de las complicaciones en el paciente diabético es el aumento en el riesgo cardiovascular, y que la DM2 no solo incrementa dicho riesgo, sino que esta enfermedad por sí misma se cataloga como un riesgo cardiovascular directo, por lo que, a la hora de tratar farmacológicamente al paciente, uno de los aspectos a tomar en cuenta es la disminución de este factor por parte del medicamento seleccionado y muestra que el tratamiento con análogos del GLP-1 causa una disminución importante en el padecimiento cardiovascular del paciente.

2.6. Sistema de incretinas y Diabetes Mellitus

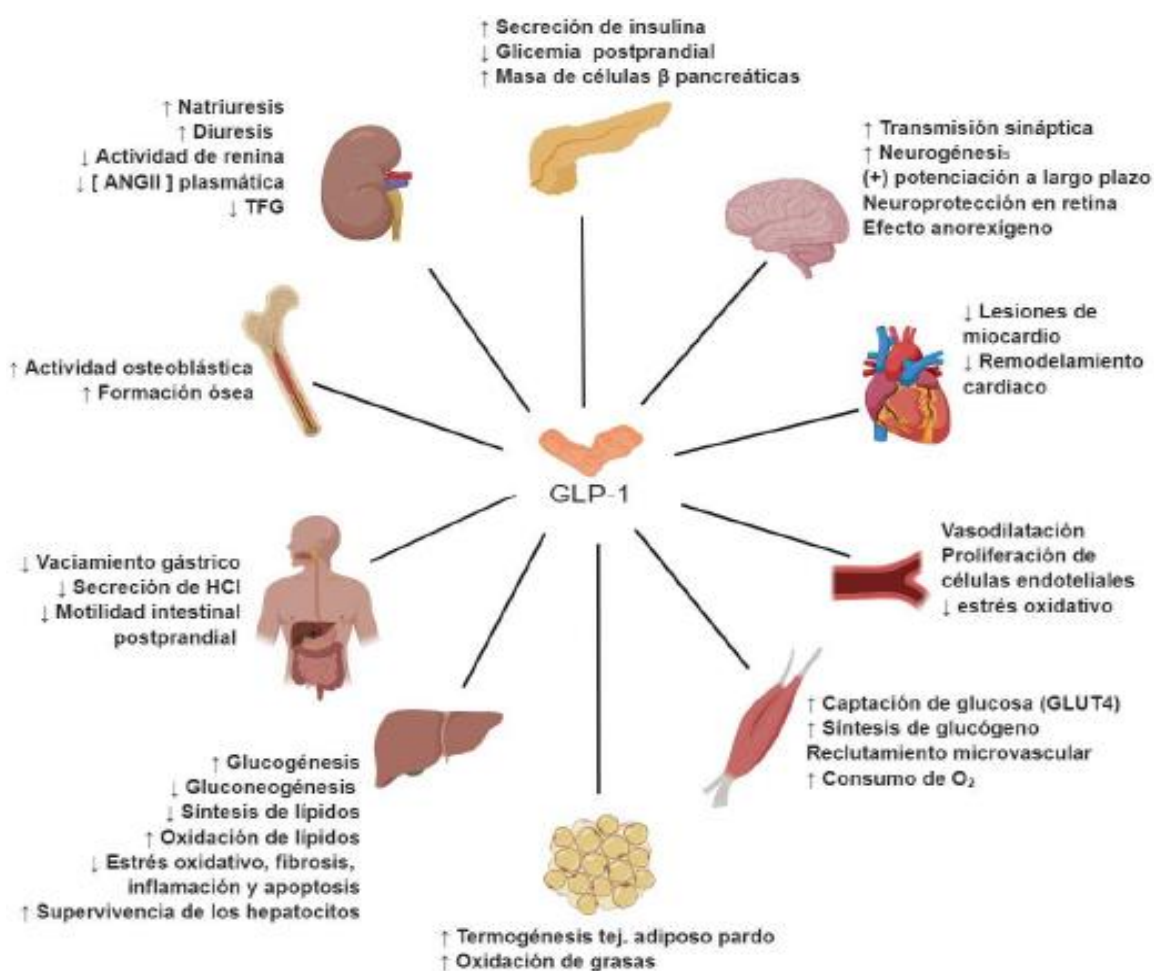
De acuerdo con González y Muñoz (2014), “las incretinas son hormonas secretadas a partir del tracto gastrointestinal en respuesta a una ingesta de alimento y actúan sobre el páncreas a nivel del islote de Langerhans estimulando la secreción de insulina y suprimiendo la de glucagón” (pp. 629-635).

González y Muñoz (2014) indican que, en la actualidad, se reconocen como hormonas incretinas al GLP-1, producida por las células L (intestino delgado distal y colon proximal) y al péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), llamado también péptido inhibidor gástrico producida por las células K (intestino delgado proximal). El GLP-1 parece ser el mayor responsable del efecto incretina sobre la función de las células β pancreáticas y, por lo tanto, fue propuesto como agente terapéutico potencial en la DM2.

En el caso particular de las incretinas, estas se unen a través de receptores específicos de GLP-1 tanto en la célula beta y alfa, aumentando la secreción de insulina estimulada por la glucosa y disminuyendo la secreción de glucagón, respectivamente [...]. Además de liberar insulina a través del páncreas, las incretinas actúan en diversos tejidos del organismo, como sistema nervioso central, el estómago y el corazón, donde tiene efectos muy diversos (González y Muñoz, 2014, pp. 629-635).

González y Muñoz (2014) definen el efecto incretina como el aumento en la liberación de insulina, posterior a una ingesta de glucosa por vía oral, en comparación con la administración de glucosa vía intravenosa. En el caso particular de los pacientes diabéticos, el efecto incretina se encuentra alterado. El problema parece tener varios factores: una reducción de la secreción de GLP-1, un aumento del metabolismo de las incretinas o una respuesta ineficaz de ambas hormonas (González y Muñoz, 2014, pp. 629-635).

Figura 18. Efectos del GLP-1 en los diferentes tejidos del organismo.



Fuente: Camacho et al. (2019).

Como es mencionado por González y Muñoz (2014), la DM2 es el resultado de un mal funcionamiento de las células beta del páncreas, las cuales carecen de la capacidad de secretar

una cantidad adecuada de insulina para mantener un equilibrio glicémico en el organismo. Además, indican que las incretinas son hormonas que son secretadas a nivel gastrointestinal y que tienen la capacidad de actuar sobre la liberación de la insulina, evitando así el cuadro de hiperglicemia. Asimismo, expresan que la incretina que ejerce un mayor efecto es la GLP-1, y que esta no solo va a tener efecto a nivel pancreático, por lo que puede ser de gran ayuda en el tratamiento del paciente, porque va a brindar otros beneficios adicionales.

También, indican que la administración de GLP-1 de forma exógena subcutánea, estimula las células β del páncreas y esto estimula la respuesta de la insulina. Adicional a esto, manifiesta que esta administración exógena no solo causa una disminución de la glicemia, sino que también posee otros efectos positivos como pérdida de peso.

2.7. Análogos del GLP-1

En la década del 2000, De Fronzo (2009) describe al “octeto ominoso”, para referirse a los múltiples y complejos mecanismos patogénicos de la DM2. A la RI y falla de secreción β insular se agregan otras alteraciones y órganos involucrados en su patogenia como la disminución del efecto de las incretinas intestinales, el aumento de la producción de glucagón por las células α , la disfunción de neurotransmisores a nivel cerebral y el aumento de la reabsorción de glucosa renal (Aylwin, 2016, pp. 235-256).

Aylwin (2016) indica que este mayor conocimiento de la fisiopatología de la DM2 da origen al desarrollo de nuevos fármacos con novedosos mecanismos de acción. Primero, aparecen preparados con efecto incretina que se dividen en agonistas del péptido similar al glucagón tipo1 (AR-GLP1), introducidos para el uso clínico en el año 2005.

Las hormonas incretinas son péptidos liberados en el intestino en respuesta a la presencia de nutrientes en el lumen intestinal. El efecto incretina, como se denomina a la acción de estas

hormonas, forma parte del eje enteroinsular de la homeostasis de la glucosa y se estima que es responsable del 50 % al 70 % de la secreción de insulina (Aylwin, 2016, pp. 235-256).

La necesidad de desarrollar nuevos fármacos antidiabéticos con menos efectos adversos que los hipoglucemiantes orales comunes, como las sulfonilureas o tiazolidinedionas que incrementan el riesgo de hipoglicemia, aumento de peso o mortalidad cardiovascular, dio lugar a dos enfoques basados en el efecto incretina: los inhibidores de la DPP-4 (IDPP-4) y los agonistas del receptor del GLP-1 (GLP1-RA) (Carpio et al., 2018, pp. 400-415).

Carpio et al. (2018) aseveran que los fármacos de la familia de los GLP1-RA son péptidos muy similares al GLP-1 endógeno, a diferencia de que estas poseen una mayor vida media, debido a que no son inactivadas por efecto de la DPP-4. Los GLP1-RA facilitan el tratamiento individualizado de cada paciente, al contar con opciones de acción corta como la exenatida y lixisenatida que actúan en la reducción de la glicemia postprandial al retardar en mayor medida el vaciamiento gástrico. Por otro lado, los fármacos de acción prolongada permiten un mayor control de la glucemia basal, como la exenatida de liberación prolongada, liraglutida, dulaglutida, albiglutida y, por último, semaglutida, aprobada recientemente por la FDA.

Además, se ha demostrado que los GLP1-RA disminuyen el riesgo de eventos cardiovasculares al influir positivamente en factores de riesgo como obesidad, presión arterial y perfil lipídico. Debido a los beneficios en el control glucémico y en la salud cardiovascular, estos fármacos pueden ser implementados en monoterapia de primera línea cuando está contraindicada la metformina, en combinación con otros agentes hipoglucemiantes orales, excepto los IDPP-4, incluso pudiéndose combinar con insulina (Carpio et al., 2018, pp. 400-415).

Carpio, et al. (2018) indican que el primer agonista del receptor de GLP-1 fue la exendina-4, péptido natural de 39 aminoácidos aislado de secreciones salivales del reptil *Heloderma suspectum* con una secuencia homóloga del 53 % del péptido nativo. Una

característica farmacocinética de este agonista del GLP1-R fue su mayor vida media de aproximadamente 2.4 horas, debido a que su penúltimo residuo del extremo N-terminal es glicina y no alanina, lo que confería resistencia a la DPP-IV59. En la actualidad, esta familia farmacológica está compuesta de diversos fármacos aprobados tanto en Estados Unidos como en Europa, siendo clasificados en dos grupos: de acción corta (<24 horas) y de acción prolongada (>24 horas).

Carpio et al. (2018) resaltan el hecho de que la búsqueda por encontrar nuevos fármacos para el tratamiento de la DM2 que brinden buenos resultados y que no manifiesten una gran cantidad de efectos adversos o secundarios. Al parecer, esto ha dado resultado y se ha logrado desarrollar la familia de los análogos del GLP-1, los cuales logran un buen control glicémico, así como otros aportes extra hipoglicemiantes. Razones por las que estos medicamentos se pueden utilizar incluso como primera línea de tratamiento, además, indica que se dividen, según su vida media en fármacos de acción prolongada y de acción corta.

Aylwin (2016) indica que “además, GLP-1 disminuye la secreción de glucagón desde las células α pancreáticas, retarda el VG y es probable que tenga un efecto supresor directo sobre centros del apetito” (235-256), esto viene a respaldar lo dicho por Carpio et al. en 2018. Asimismo, Camacho et al. (2019) expresa que: “el GLP-1, es una de las incretinas que promueve la transcripción de la insulina y su secreción. Además, a nivel cerebral, fomenta los mecanismos de saciedad resultando en una nueva diana para control del peso y el síndrome metabólico” (pp. 74-102).

Camacho et al. (2019) hacen ver que los principales estímulos que regulan la secreción de GLP-1 son los nutricionales. Carbohidratos, aminoácidos (aa), proteínas, ácidos grasos y otros lípidos estimulan la secreción de GLP-1 con diferente intensidad, los lípidos logran una mayor estimulación seguido de la glucosa y los aa.

Abdul-Ghani et al. (2017) manifiestan que la medicina ha cambiado, razón por la que en la actualidad los tratamientos farmacológicos modernos deben basarse en corregir el origen de la enfermedad y no solo en tratar las consecuencias de esta. Por lo que en el caso de la DM2, el tratamiento debe ir dirigido a corregir las fallas metabólicas del octeto ominoso y, de esta manera, se va a evitar la hiperglicemia. Ellos indican que una de los mejores fármacos para tratar la DM2 son los análogos del GLP-1, ya que estos presentan efecto sobre seis de los ocho integrantes del octeto ominoso.

Los agonistas del receptor de GLP-1 (AR de GLP-1) corrigen seis de los ocho componentes del octeto ominoso, previenen/revierten el progreso de la falla celular y el aumento de HbA_{1c} y disminuyen el riesgo cardiovascular en T2D independientemente de la capacidad para reducir la glucosa. (Abdul-Ghani, DeFronzo, 2017, pp. 1121-1127).

Como se puede observar, los análogos del GLP-1 también juegan un papel importante en la protección cardiovascular del paciente diabético, por lo que esta familia de fármacos, disminuye las una de las principales complicaciones de dichos pacientes.

2.7.1. Exenatida

Carpio et al. (2018) indican que este fármaco se administra de forma subcutánea dos veces al día (b.i.d.). Este fármaco fue el primero de esta familia en ser aprobado para su comercialización en Estados Unidos en el año 2005 y Europa en el año 2006, contando con una vida media similar a la exendina-4, debido a su resistencia a la DPP-IV. La depuración de este fármaco disminuye significativamente en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis, ya que su eliminación es principalmente por filtración glomerular, por lo que no está recomendada en pacientes con depuración de creatinina <30 ml/min.

Se encontró una reducción de la HbA1c entre -0.6 % a -1.74 %, con un incremento en las fases de secreción de la insulina, mayor reducción de peso y menor riesgo de hipoglucemia que la insulina. En un estudio doble ciego, placebo controlado, con una duración de 30 semanas, se encontró que la exenatida disminuyó la HbA1c entre 0.7-0.8 % con una dosis de 10 mcg b.i.d. en pacientes con DM2, que no habían alcanzado su control metabólico con el uso de metformina o metformina+sulfonilurea (Carpio et al., 2018, pp. 400-415).

Carpio et al. (2018) señalan que se logró desarrollar una presentación de este fármaco de liberación prolongada (XR), que permite que sea administrado una vez a la semana a dosis de 2mg, y que se obtienen resultados entre 6-7 semanas posteriores a su inicio. Del Val Zaballos (2020) manifiesta que este medicamento está entrando en desuso, debido a que existen otros análogos del GLP-1 con posologías más satisfactorias para el paciente.

Tabla 12. Resultados del uso de exenatida en pacientes con DM2.

	Placebo	BAIETTA® 5 mcg BID	BAIETTA® 10 mcg BID
N	483	480	483
HbA1c basal (%)	8.48	8.42	8.45
Cambio en HbA1c a partir de la basal	-0.08	-0.59	-0.89
Proporción de pacientes (%) que alcanzaron una HbA1c ≤ 7%	7.9	25.3	33.6
Proporción de pacientes (%) que alcanzaron una	10.0	29.6	38.5

	Placebo	BAIETTA® 5 mcg BID	BAIETTA® 10 mcg BID
HbA1c \leq 7% (pacientes que completaron los estudios)			
Peso basal (kg)	99.26	97.10	98.11
Cambio de peso a partir de la basal (kg)	-0.65	-1.41	-1.91

Fuente: Vademecum (2020).

2.7.2. Lixisenatida

Carpio et al. (2018) refieren que este medicamento fue aprobado en Europa en el año 2013 y en Estados Unidos en el año 2016, este GLP1- RA es un fármaco sintético análogo a la exandina-4, pero contiene una modificación en su extremo C-terminal, donde se le añaden 6 residuos de lisina y se elimina un residuo de prolina que aumenta su afinidad al GLP-1R y también su vida media entre 2-4 horas.

En el “GetGoal-X”, se comparó la lixisenatida (20 mcgd.o.) frente a la exenatida (10 mcgb.i.d) en pacientes previamente tratados con metformina, donde se evidenció no inferioridad de la lixisenatida con una reducción de la HbA1c de -0.79 % frente al -0.96 % del fármaco comparado y una menor incidencia de hipoglucemia y mejor tolerabilidad gastrointestinal (Carpio et al., 2018, pp. 400-415).

A pesar de esta vida media corta, su alta afinidad permite la administración una vez al día (o.d.), obteniendo efectos terapéuticos, principalmente el retardo en el vaciamiento gástrico y el control de la glucemia postprandial. La lixisenatida no requiere ajuste de dosis en pacientes con

enfermedad renal leve a moderada (depuración de creatinina <30 ml/min), pero debe monitorearse una posibilidad de mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales y renales (Carpio et al., 2018, pp. 400-415).

2.7.3. Albiglutida

Carpio et al. (2018) dicen que la albiglutida es un GLP-1RA de acción prolongada administrado 1 vez a la semana de forma subcutánea, que fue aprobado para su comercialización en Estados Unidos y en Europa en el año 2014. Esta difiere estructuralmente de los otros fármacos de acción prolongada previamente aprobados, siendo una proteína recombinante producto de la fusión de dos copias de una secuencia de 30 aminoácidos, con una modificación en la posición 8 de una alanina a una glicina. Este péptido comparte una secuencia homóloga del 97 % al GLP-1 nativo, pero es resistente a la degradación por parte de la DPP-4 y posee mayores sitios de unión a la albúmina, lo que genera una vida media de 3-6 días.

El ensayo clínico “HARMONY-6” fue pionero al evaluar la eficacia entre la administración semanal de albiglutida y la terapia triple diaria con insulina lispro en pacientes con insulina basal. Luego de 26 semanas de seguimiento, los pacientes en el grupo de albiglutida (30-50 mg) tuvieron una reducción del -0.82 % de la HbA1c, mientras que en el grupo con insulina lispro 3 veces al día previo a las comidas, se evidenció un descenso del -0.66 %, con menor incidencia de hipoglucemia y reducción de peso para la albiglutida. Por último, al compararse con otras terapias incretinomiméticas, la liraglutida o.d., por 32 semanas tuvo una mayor eficacia en la reducción de la HbA1c que la albiglutida q.w., (-0.99 % vs -0.78 %, respectivamente), en pacientes con tratamiento previo de hipoglucemiantes orales que no consiguieron los objetivos terapéuticos (Carpio et al., 2018, pp. 400-415).

Del Val Zaballos (2020) indica que el tamaño de la molécula genera una mayor dificultad para atravesar la barrera hematoencefálica, razón por la cual no causan una pérdida de peso. También menciona que este fármaco no requiere un ajuste de dosis en aquellos pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Tabla 13. Resultados del uso de albiglutida como monoterapia en comparación con placebo.

Monoterapia (52 semanas) n=296

Variables	Albiglutida		Placebo
	30 mg (N=100)	50 mg (N=97)	(N=99)
HbA1c (%)			
Valor basal (media)	8.5	8.21	8.02
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0.70	-0.89	0.15

Fuente: Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad de España (2016).

2.7.4. Simaglutida

Este fármaco fue recientemente aprobado en el año 2017 en Estados Unidos y este año 2018 en Europa. La vida media de la semaglutida es de aproximadamente 7 días, consiguiendo el estado de equilibrio de 4 a 5 semanas, luego de la primera dosis. Es metabolizada por degradación proteolítica y por beta oxidación de su cadena de ácido graso. La falla renal o hepática no afecta de forma clínicamente significativa las concentraciones de semaglutida, por lo que no es necesario el ajuste de dosis ante estas patologías (Carpio et al., 2018, pp. 400-415).

Carpio et al. (2018) hacen ver que en el estudio “SUSTAIN 4” se diferenciaron los efectos en las variables de resultado de las dosis de 0.5 y 1 mg de semaglutida, frente al tratamiento inicial de insulina glargina (10 UI por día y luego según respuesta clínica), en pacientes que ya habían sido tratados con metformina sola o en combinación con una sulfonilurea. En todos estos estudios, la semaglutida mostró una mayor eficacia en la reducción de HbA1c que el grupo con el que se comparó, con efectos beneficiosos en la reducción de peso y menor incidencia de hipoglucemia.

Tabla 14. Resultados del estudio SUSTAIN 1 del uso de simaglutida como monoterapia en comparación con placebo.

SUSTAIN 1

Dosis	0.5 mg (N=128)	1 mg (N=130)	Placebo (N=129)
	30 mg (N=100)	50 mg (N=97)	(N=99)
HbA1c (%) basal	8.1	8.1	8.0
Variable primaria			
Cambio en HbA1c (%) semana 30	1-.45	-1.55	-0.02

Fuente: Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad de España (2016).

2.7.5. Liraglutida

Carpio et al. (2018) expresan en su artículo que recibió su aprobación para la comercialización como tratamiento de la DM2 en Estados Unidos en el año 2010 y en Europa en el año 2009, siendo aprobada posteriormente para el tratamiento de la obesidad en el año 2014 en Estados Unidos y en el año 2015 en Europa. La liraglutida es un GLP1-RA químicamente acilado con el N-palmitoil L-ácido glutámico, correspondiendo con una secuencia homóloga al GLP-1

nativo del 97 %, lo que confiere una baja inmunogenicidad a la molécula. Las características farmacocinéticas del fármaco permiten su administración subcutánea (SC) una vez al día, absorbiéndose de forma lenta al formar complejos heptaméricos, con una vida media entre 11-15 horas, mientras que el estado de equilibrio se alcanza luego de 3 días de su administración.

Tabla 15. Resultados del uso de liraglutida como monoterapia en comparación con glimepirida.

	Liraglutida	Liraglutida	Glimepirida
Monoterapia	1.8 mg	1.2 mg	
N	246	251	248
(Media) Hba1c (%)			
Línea de base	8.19	8.18	8.23
Cambio de línea de base	-1.14	-0.84	-0.51
Pacientes (%) que llegaron a HbA1c < 7%			
Todos los pacientes	50.9	42.8	27.8
Pacientes tratados previamente con dieta	62.0	58.3	30.08
(Media) peso corporal (kg)			
Línea de base	92.6	92.1	93.3
Cambio de línea de base	-2.45	-2.05	1.12

Fuente: Vademecum (2020).

2.7.6. Dulaglutida

La dulaglutida es un análogo del GLP-1 con una secuencia homóloga del 90 %, el cual presenta afinidad por el GLP-1R y activa señalizaciones intracelulares, dependientes del AMPc. Farmacocinéticamente, la dulaglutida se administra una vez a la semana y alcanza su estado de equilibrio luego de 2 a 4 semanas de la primera administración, la vida media de eliminación es de 5 días aproximadamente. Este fármaco fue aprobado para su comercialización en el año 2014 en Estados Unidos y Europa. La estructura química de la dulaglutida es particular, ya que está formada por dos cadenas unidas por puentes disulfuro, unida, a su vez, de forma covalente con una cadena pesada de IgG4, necesarias para disminuir su tasa de depuración, aumentar su actividad farmacológica y reducir su inmunogenicidad (Carpio et al., 2018, pp. 400-415).

Del Val Zaballos (2020) menciona que los principales efectos de este medicamento se van a observar sobre la glicemia en ayunas (acción que atribuye a los análogos del GLP-1 de acción lenta), también manifiesta como otra ventaja que su dosificación no se debe ajustar en pacientes que padezcan de insuficiencia renal o hepática. En su trabajo (basado en el estudio AWARD 3) deja claro que dulaglutide logra reducir la HbA1c de una forma más eficaz que la metformina, tanto en su dosis de 0.75mg como de 1.5mg.

Tabla 16. Análogos del GLP-1.

Fármaco	Nombre comercial	Presentación	Dosis	Año de aprobación (FDA)
Acción corta (< 24 horas)				

Fármaco	Nombre comercial	Presentación	Dosis	Año de aprobación (FDA)
Exenatida	BYETTA®	Lápices prellenados de 1,2 ml (5 mcg por dosis por 60 dosis) y 2,4 ml (10 mcg por 60 dosis).	5 mcg SC b.i.d y aumentar a 10 mcg SC b.i.d según respuesta clínica. 60 minutos antes de las dos comidas principales.	2005
Lixisenatida	ADLYXIN®	Lápices prellenados de 3 ml (50 mcg/ml y 100 mcg/ml), conteniendo 14 dosis de 10 y 20 mcg.	10 mcg SC o.d. por 14 días, luego iniciar 20 mcg SC o.d.	2016
Acción prolongada (>24 horas)				
Liraglutida	VICTOZA®	Lápices	0,6 mg SC o.d.	2010

Fármaco	Nombre comercial	Presentación	Dosis	Año de aprobación (FDA)
		prellenados, multidosis con dosis de 0,6 mg, 1,2 mg y 1,8 mg (6 mg/1ml).	por una semana y luego incrementar según respuesta clínica.	
Exenatida XR	BYDUREON®	Suspensión para inyección de liberación prolongada de 2 mg	2 mg SC q.w., a cualquier hora del día	2012
Dulaglutida	TRULICITY®	Lápices y jeringas prellenadas para dosis únicas de 0,75 mg y 1,5 mg.	0,75 mg SC q.w., pudiéndose incrementar a 1,5 mg SC q.w.	2014
Albiglutida	TANZEUM®	Lápices de dosis única de	30 mg SC q.w., que pueden	2014

Fármaco	Nombre comercial	Presentación	Dosis	Año de aprobación (FDA)
		30 y 50 mg	incrementarse a 50 mg SC q.2.	
Semaglutida	OZEMPIC®	Lápices prellenados de 0,25 y 0,50 mg por inyección (2 mg/1,5 ml).	0,25 mg SC q.w., luego de 14 días aumentar a 0,5 mg SC q.w.	2017

Notas: o.d.: una vez al día; b.i.d.: dos veces al día; q.w: una vez a la semana; SC: subcutáneo.

Fuente: Abad et al. (2018).

CAPÍTULO III

3. Marco metodológico

En este capítulo se va a realizar una breve descripción de la metodología utilizada para llevar a cabo esta investigación, así como, del tipo de investigación, la muestra, fuentes de información, técnica de análisis de los datos, delimitaciones, y limitaciones.

3.1. Diseño de la investigación

Esta investigación corresponde a una revisión bibliográfica, con un enfoque mixto y diseño explicativo secuencial, basado en las características aportadas por Hernández, Fernández y Baptista (2014), ya que posee elementos tanto del enfoque cuantitativo como cualitativo.

Se realiza una comparación directa entre dos fármacos pertenecientes a la familia de análogos del GLP-1, específicamente entre el liraglutide y el dulaglutide, para determinar cuál de ellos disminuye en mayor cantidad la hemoglobina glicosilada y cuál ofrece mayor seguridad cardiovascular. Esta investigación al ser de tipo mixto permite tener una perspectiva más amplia sobre cuál de los dos medicamentos va a tener un mejor efecto para el paciente.

3.2. Población y muestra

3.2.1. Población

Según el enfoque de la investigación, la población utilizada es mixta heterogénea, entre los 30 y 50 años de edad, que padezcan de DM2. Se delimita este grupo etario por dos motivos principales, primero, que este es el rango de edad donde se ve mayoritariamente afectada la población por la DM y, además, debido a que los artículos utilizados en la revisión bibliográfica hacen mención de los pacientes ubicándolos en ese periodo de edad.

3.2.2. Muestra

La muestra utilizada para esta investigación son artículos de revistas, de asociaciones médicas, universidades, entes de salud, o artículos elaborados por personal médico, que se haya publicado entre el año 2014 y 2020, en idioma español o inglés.

3.2.3. Cuadro de estratificación de la muestra

Tabla 17. Estratificación de la muestra.

Estratos	Cantidad	Porcentaje de la muestra
Historia de la DM.	1	2 %
Generalidades de la DM.	16	29 %
Clasificación de la DM.	3	5.5 %
Estadística de la DM2.	3	5.5%
Riesgo Cardiovascular en DM2.	2	4 %
Obesidad y DM2.	2	4 %
Análogos del GLP-1.	27	50 %
Total	54	100 %

Fuente: elaboración propia.

3.3. Criterios de inclusión y exclusión

En este apartado, se indicarán cuáles fueron los criterios utilizados para incluir o no, los artículos con los cuales se llevó a cabo este trabajo de investigación.

3.3.1 Criterios de inclusión

- a) Investigación con enfoque mixto.
- b) Población mixta, sin determinación de sexo.
- c) Edades comprendidas entre los 30 y 50 años de edad.
- d) Enfermos de DM2.
- e) Artículos o estudios que hablen de análogos del GLP-1.
- f) Artículos o estudios que se hayan publicado entre los años 2014 y 2020, en idioma español e inglés.
- g) Artículos o estudios que hablen sobre la historia de la DM sin importar su año de publicación.
- h) Artículos o estudios sobre factores de riesgo cardiovascular en pacientes con DM2.
- i) Artículos o estudios sobre efectos extrahipoglicemiantes de los análogos del GLP-1.
- j) Artículos o estudios que hablen sobre la DM2.
- k) Artículos o estudios que hagan relación entre la DM y la obesidad.
- l) Artículos o estudios que hablen de análogos del GLP-1.

3.3.2. Criterios de exclusión

- a) Artículos o estudios que hagan una distinción de sexo.
- b) Artículos o estudios que hablen de poblaciones por debajo de los 30 años, o por encima de 50 años.
- c) Artículos o estudios publicados antes del año 2014 (con excepción de los artículos utilizados para la reseña histórica y abordaje del octeto ominoso).
- d) Artículos o estudios que se encuentren en otro idioma que no sea el español o el inglés.
- e) Artículos o estudios que se hayan realizado en Cuba.

f) Artículo o estudios que no vengan de una fuente confiable.

3.3.3. Cuadro de referencias para las inclusiones y exclusiones

Tabla 18. Referencias para las inclusiones y exclusiones.

Título	Autor	Año
Diabetes Tipo 2.	Asociación Americana de Diabetes.	2017
Liraglutida y los Eventos Cardiovasculares en la Diabetes Tipo 2.	Arguedas, J.	2016
Efectos Sobre la Salud del Sobrepeso y la Obesidad en 195 Países Durante 25 años.	Arguedas, J.	2017
Dulaglutida y los Eventos Cardiovasculares en la Diabetes Tipo 2 (REWIND): Un Ensayo a Doble Ciego, Aleatorizado y Controlado con Placebo.	Arguedas, J.	2019
Acciones Biológicas y Fisiológicas del GLP-1.	Camacho, S. et al.	2019
Terapia Incretinomimética: Evidencia Clínica de la	Carpio, A. et al.	2018

Título	Autor	Año
Eficacia de los Agonistas del GLP-1R y sus Efectos Cardio-Protectores.		
Fisiopatología de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2).	Castillo, J.	2015
Seguridad Cardiovascular de los Antidiabéticos Orales.	Chaves, A. et al.	2017
Perspectiva Histórica de la Diabetes Mellitus. Comprendiendo la Enfermedad.	Chiquete, E. et al.	2001
¿Cuál es la validez diagnóstica de la hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de la diabetes frente a la sobrecarga oral de glucosa y la glucemia basal en plasma venoso?	Franch, J. et al.	2015
Informe Mundial Sobre la Diabetes. Resumen de Orientación.	Organización Mundial de la Salud.	2016

Título	Autor	Año
Obesidad y Diabetes Mellitus Tipo 2: También Unidas en Opciones Terapéuticas.	Rubio, M. et al.	2019

Fuente: elaboración propia.

3.4. Sujetos y fuente de la información

Se realiza una revisión bibliográfica de artículos publicados entre el año 2014-2020, pero se utilizan artículos de publicación previa para los antecedentes históricos y para la descripción del octeto ominoso. Todos los artículos provienen de una fuente fidedigna.

3.4.1. Elaboración de fuentes de información

Tabla 19. Fuentes de información.

Documento de consulta	Título del artículo	Autor (s).	Año de publicación	Datos para revisar la referencia	Relación con el tema de investigación
Diabetes Care.	Is It Time to Change the Type 2 Diabetes Treatment Paradigm? Yes! GLP-1 RAs Should Replace Metformin in the Type 2 Diabetes Algorithm.	Abdul-Ghani et al.	2017	Análogos del GLP-1.	Análogos del GLP-1.
Diabetes Care.	Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes: Has the Dawn of a New Era Arrived?	Abdul-Ghani et al.	2017	Riesgo cardiovascular y diabetes.	Riesgo cardiovascular y diabetes.

Documento de consulta	Título del artículo	Autor (s).	Año de publicación	Datos para revisar la referencia	Relación con el tema de investigación
SEMERGEN.	Guías Clínicas. Diabetes Mellitus.	Alonso et al.	2016	Diabetes Mellitus.	Generalidades y manejo de la DM2.
Página de la Asociación Americana de Diabetes (ADA).	Diabetes Tipo 1.	Asociación Americana de Diabetes.	2017.	Diabetes Tipo 1.	Clasificación de la Diabetes.
Página de la Asociación Americana de Diabetes (ADA).	Diabetes Tipo 2.	Asociación Americana de Diabetes.	2017.	Diabetes Tipo 2.	Clasificación de la Diabetes.
Postgraduate	Dulaglutide in the treatment	Anderson et al.	2016	Dulaglutida.	Dulaglutida en

Documento de consulta	Título del artículo	Autor (s).	Año de publicación	Datos para revisar la referencia	Relación con el tema de investigación
Medicine.	of adult type 2 diabetes: a perspective for primary care providers.				tratamiento de DM2.
Actualización Médica Periódica. Costa Rica.	Liraglutida y los Eventos Cardiovasculares en la Diabetes Tipo 2.	Arguedas, J.	2016.	Liraglutide.	Liraglutide y riesgo cardiovascular.
Actualización Médica Periódica. Costa Rica.	Efectos Sobre la Salud del Sobrepeso y la Obesidad en 195 Países Durante 25 años.	Arguedas, J.	2017.	Obesidad.	Obesidad como factor de riesgo para diabetes mellitus tipo 2.
Actualización Médica	Los Agonistas del Receptor de GLP-1.	Arguedas, J.	2019.	Análogos del GLP-1.	Descripción general de los

Documento de consulta	Título del artículo	Autor (s).	Año de publicación	Datos para revisar la referencia	Relación con el tema de investigación
Periódica. Costa Rica.					análogos del GLP-1.
Actualización Médica Periódica. Costa Rica.	Dulaglutida y los Eventos Cardiovasculares en la Diabetes Tipo 2 (REWIND): Un Ensayo a Doble Ciego, Aleatorizado y Controlado con Placebo.	Arguedas, J.	2019.	Dulaglutide.	Dulaglutide y riesgo cardiovascular.
Revista Médica Clínica Condes. Chile.	Nuevos Fármacos en Diabetes Mellitus.	Aylwin, C.	2016.	Análogos del GLP-1.	Descripción de los análogos del GLP-1.
Revista Española de Sanidad	Actualización Breve en Diabetes para Médicos de	Barquilla, A.	2017.	Diabetes.	Definición de diabetes y

Documento de consulta	Título del artículo	Autor (s).	Año de publicación	Datos para revisar la referencia	Relación con el tema de investigación
Penitenciaria. España.	Atención Primaria.				generalidades.
MSD Manuales.	Diabetes Mellitus (DM).	Brutsaert, E.	2019	Diabetes.	Generalidades de la DM2.
Revista Médica de la Universidad de Costa Rica. Costa Rica.	Acciones Biológicas y Fisiológicas del GLP-1.	Camacho, S. et al.	2019.	Análogos del GLP-1.	Acciones del GLP-1 en el organismo.
BINASS. Costa Rica	Terapia Incretinomimética: Evidencia Clínica de la Eficacia de los Agonistas del GLP-1R y sus Efectos Cardio-Protectores.	Carpio. A, et al.	2018.	Análogos del GLP-1.	Análogos del GLP-1 en la Diabetes.

Documento de consulta	Título del artículo	Autor (s).	Año de publicación	Datos para revisar la referencia	Relación con el tema de investigación
Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. Costa Rica.	Detección de Diabetes Mellitus Gestacional en Atención Primaria.	Cascante, Ó.	2014.	Diabetes Gestacional.	Clasificación de la Diabetes.
Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. México.	Fisiopatología de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2).	Castillo, J.	2015.	Diabetes.	Fisiopatología de la diabetes.
Revista Costarricense de Cardiología. Costa Rica.	Seguridad Cardiovascular de los Antidiabéticos Orales.	Chaves, A, et al.	2017.	Seguridad cardiovascular en el tratamiento de	Diabetes y riesgos cardiovasculares.

Documento de consulta	Título del artículo	Autor (s).	Año de publicación	Datos para revisar la referencia	Relación con el tema de investigación
				la diabetes.	
Revista Alad.	Agonistas del receptor de GLP-1 ¿Cómo escoger el agente adecuado en una clase terapéutica tan heterogénea?	Chen-Ku, C. H.	2020	Análogos del GLP-1.	Análogos del GLP-1.
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe. España y Portugal. México.	Perspectiva Histórica de la Diabetes Mellitus. Comprendiendo la Enfermedad.	Chiquete, E. et al.	2001.	Historia de la Diabetes.	Reseña histórica.
Revista Horizonte	Comportamiento de la	Cubero, C, et al.	2017.	Diabetes.	Estadísticas de

Documento de consulta	Título del artículo	Autor (s).	Año de publicación	Datos para revisar la referencia	Relación con el tema de investigación
Sanitario, Universidad Autónoma de Juárez Tabasco. México.	Diabetes Mellitus en Costa Rica.				diabetes en Costa Rica.
The Lancet Neurology.	Effect of dulaglutide on cognitive impairment in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND trial.	Cukierman- Yaffe, T. et al.	2020	Dulaglutida.	Dulaglutida como tratamiento de la DM2.
Diabetes Care.	From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment	De Fronzo, R. A.	2009.	Fisiopatología de la DM2.	Fisiopatología de la DM2.

Documento de consulta	Título del artículo	Autor (s).	Año de publicación	Datos para revisar la referencia	Relación con el tema de investigación
	of Type 2 Diabetes Mellitus.				
Revista NPunto.	ACTUALIZACIÓN EN DIABETES TIPO 2: NUEVAS OPCIONES Y RECOMENDACIONES.	Del Val Zaballos, F.	2020.	Diabetes Mellitus.	Tratamiento de la DM2.
Diabetes Care.	The Impact of Liraglutide on Diabetes-Related Foot Ulceration and Associated Complications in Patients With Type 2 Diabetes at High Risk for Cardiovascular Events: Results From the LEADER	Dhatariya, K. et al.	2018.	Liraglutida.	Liraglutida como tratamiento de la DM2.

Documento de consulta	Título del artículo	Autor (s).	Año de publicación	Datos para revisar la referencia	Relación con el tema de investigación
	Trial.				
Revista Cell.	Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1.	Drucker, D. J.	2018.	GLP-1.	Generalidades del GLP-1.
The Lancet.	Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial.	Dungan, K. M. et al.	2014.	Análogos del GLP-1.	Comparación de Dulaglutida con Liraglutida.
Guía de Actualización en	¿Cuál es la validez diagnóstica de la	Franch, J. et al.	2015.	Hemoglobina glicosilada.	Diagnóstico de la diabetes mellitus.

Documento de consulta	Título del artículo	Autor (s).	Año de publicación	Datos para revisar la referencia	Relación con el tema de investigación
Diabetes.	hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de la diabetes frente a la sobrecarga oral de glucosa y la glucemia basal en plasma venoso?				
Revista Diabetes, Obesity and Metabolism.	Dulaglutide is an effective treatment for lowering HbA1c in patients with type 2 diabetes regardless of body mass index.	Gentilella, R. et al.	2019.	Dulaglutida.	Dulaglutida como tratamiento de la DM2.
The Lancet Diabetes y	The effect of dulaglutide on stroke: an exploratory	Gerstein, H. et al.	2020.	Dulaglutida.	Dulaglutida como tratamiento de la

Documento de consulta	Título del artículo	Autor (s).	Año de publicación	Datos para revisar la referencia	Relación con el tema de investigación
Endocrinology	analysis of the REWIND trial.				DM2.
The Lancet	Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial.	Gerstein, H. et al.	2019.	Dulaglutida.	Dulaglutida como tratamiento de la DM2.
Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. Costa Rica.	Las Hormonas Incretinas y su Relación con la Diabetes.	González, C, et al.	2014.	Incretinas.	Papel de las incretinas en la diabetes.
Revista Diabetes Práctica.	¿Demasiados medicamentos para tratar la diabetes?	Gorgojo, J.	2017.	Tratamiento de la DM2.	Tratamiento de la DM2.

Documento de consulta	Título del artículo	Autor (s).	Año de publicación	Datos para revisar la referencia	Relación con el tema de investigación
	¿Hacia dónde vamos? Posicionamiento a favor de múltiples fármacos antidiabéticos.				
Revista Diabetes, Obesity and Metabolism.	Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis.	Htike, Z. Z. et al.	2017.	Análogos del GLP-1.	Análogos del GLP-1.
New England Journal of Medicine.	Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.	Marso, S. P. et al.	2016.	Liraglutida.	Liraglutida y riesgo cardiovascular.

Documento de consulta	Título del artículo	Autor (s).	Año de publicación	Datos para revisar la referencia	Relación con el tema de investigación
Organización Médica Colegial de España. España.	Educación Sanitaria e Interrogantes en Patologías para la Oficina de Farmacia. Diabetes Mellitus.	Mediavilla, J.	2016.	Diabetes mellitus de otros tipos específicos.	Clasificación de la diabetes.
Ministerio de Salud de Costa Rica. Costa Rica.	Análisis de la Situación de Salud 2018. Memoria Institucional.	Ministerio de Salud de Costa Rica.	2019.	Epidemiología de la diabetes.	Estadísticas de diabetes en Costa Rica.
ELSEVIER.	Effectiveness of dulaglutide vs liraglutide and exenatide once-weekly. A real-world study and meta-analysis of observational studies.	Morieri, M. L. et al.	2020.	Análogos del GLP-1.	Comparación de Dulaglutida con Liraglutida.
CDC.	Informe Nacional de	National Center	2017.	Estadística de	Estadística de la

Documento de consulta	Título del artículo	Autor (s).	Año de publicación	Datos para revisar la referencia	Relación con el tema de investigación
	Estadísticas de la Diabetes.	for Chronic Disease Prevention and Health Promotion.		la DM2.	DM2.
Acta Médica Costarricense.	Actualización del efecto de los antihiperlipemiantes en la función renal en diabetes mellitus tipo 2.	Navarro, J., y Chen-Ku, C.	2018.	Tratamiento de la DM2.	Tratamiento de la DM2.
Organización Mundial de la Salud.	Informe Mundial Sobre la Diabetes. Resumen de Orientación.	Organización Mundial de la Salud.	2016.	Diabetes.	Estadística internacional de diabetes, y sus complicaciones.

Documento de consulta	Título del artículo	Autor (s).	Año de publicación	Datos para revisar la referencia	Relación con el tema de investigación
Medscape.	Estudio de Seguridad Cardiovascular con Dulaglutida.	Palazuelos, J.	2019.	Dulaglutida.	Dulaglutida y seguridad cardiovascular.
Actualización en Medicina de Familia.	Interpretación de los análisis en la diabetes mellitus.	Parra, E., y Martínez, J.	2019.	Diagnóstico de DM2.	Diagnóstico de DM2.
The Lancet Diabetes y Endocrinology.	Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial.	Pratley, R. E. et al.	2018.	Análogos del GLP-1.	Dulaglutide como tratamiento de la DM2.
Revista	Nuestra experiencia con la	Rivero, D.,	2017.	Dulaglutida.	Dulaglutida como

Documento de consulta	Título del artículo	Autor (s).	Año de publicación	Datos para revisar la referencia	Relación con el tema de investigación
Endocrinología, Diabetes y Nutrición.	Dulaglutida. Resultados y seguridad de la Dulaglutida en pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad.	Roca, M., y Mateo, I.			tratamiento de la DM2.
Medigraphic.	Hipoglucemiantes orales para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2: uso y regulación en México.	Rodríguez, N. Cuautle, P. y Molina, J.	2017.	Tratamiento de la DM2.	Tratamiento de la DM2.
Revista de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.	Obesidad y Diabetes Mellitus Tipo 2: También Unidas en Opciones Terapéuticas.	Rubio, M. et al.	2019.	Diabetes mellitus y obesidad.	Relación de la obesidad con la diabetes y su tratamiento en común.

Documento de consulta	Título del artículo	Autor (s).	Año de publicación	Datos para revisar la referencia	Relación con el tema de investigación
España.					
Revista Médica Clínica Las Condes.	Otros tipos específicos de Diabetes Mellitus.	Sanzana G. M. G. y Durruty A. P.	2016.	Clasificación de la DM2.	Clasificación de la DM2.
Revista Uruguaya de Cardiología.	Actualización en medicamentos antidiabéticos y riesgo cardiovascular.	Serra, M.	2016.	Tratamiento de la DM2.	Tratamiento de la DM2.
Revista Health and Quality of Life Outcomes.	Evaluation of the impact of once weekly dulaglutide on patient-reported outcomes in Japanese patients with type 2 diabetes: comparisons	Suzuki, S., Oura, T., Takeuchi, M. y Boye, K. S.	2017.	Análogos del GLP-1.	Comparación de dulaglutida con liraglutida.

Documento de consulta	Título del artículo	Autor (s).	Año de publicación	Datos para revisar la referencia	Relación con el tema de investigación
	with liraglutide, insulin glargine, and placebo in two randomized studies.				
Diabetes Care.	Liraglutide Reduces CNS Activation in Response to Visual Food Cues Only After Short-term Treatment in Patients With Type 2 Diabetes.	ten Kulve, J. S. et al.	2015.	Liraglutida.	Liraglutida como tratamiento de la DM2.
Revista Diabetes, Obesity and Metabolism.	Body weight and eGFR during dulaglutide treatment in type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic	Tuttle, K. R. et al.	2019.	Dulaglutida.	Dulaglutida como tratamiento de la DM2.

Documento de consulta	Título del artículo	Autor (s).	Año de publicación	Datos para revisar la referencia	Relación con el tema de investigación
	kidney disease (AWARD-7).				
Diabetes Therapy.	Liraglutide and Glycaemic Outcomes in the LEADER Trial.	Zinman, B. et al.	2018.	Liraglutida.	Liraglutida como tratamiento de la DM2.

Fuente: elaboración propia.

3.4.2. Fuentes de información

- a) Asociación Americana de Diabetes.
- b) Acta Médica Costarricense
- c) Actualización Médica Periódica.
- d) Revista Médica Clínica Condes.
- e) Revista Española de Sanidad Penitenciaria.
- f) Revista Médica de la Universidad de Costa Rica.
- g) BINASS.
- h) Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica.
- i) Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes.
- j) Revista Costarricense de Cardiología.
- k) Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal.
- l) Revista Horizonte Sanitario, Universidad Autónoma de Juárez Tabasco.
- m) Guía de Actualización en Diabetes.
- n) Fundación BBVA España.
- o) Organización Médica Colegial de España.
- p) Ministerio de Salud de Costa Rica.
- q) Organización Mundial de la Salud.
- r) Revista de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.
- s) New England Journal Of Medicine.
- t) Wiley Online Library.
- u) Sociedad Española de Diabetes.
- v) Vademecum.

3.5. Técnica de análisis de datos

Para realizar el análisis de datos que llevará a las conclusiones, se hará una comparación de los resultados que muestran los diferentes artículos o estudios, en cuanto a disminución de la hemoglobina glicosilada, efectos extrahipoglicemiantes y seguridad cardiovascular de los diferentes análogos del GLP-1, específicamente el liraglutide y el dulaglutide.

3.6. Procedimientos para el logro de los objetivos

Se llevará a cabo una revisión bibliográfica exhaustiva, con la cual se recopilarán los datos necesarios para poder llevar a cabo una comparación de los dos medicamentos en estudio (liraglutide y dulaglutide) y, de esta manera, poder contestar las interrogantes que plantean los objetivos, tanto general como específicos.

3.7. Limitaciones de la investigación

A continuación, se presenta un breve recuento de cuáles fueron las limitaciones que se encontraron para realizar la investigación.

- a) Periodo muy breve para desarrollar la investigación, ya que únicamente se cuenta con un plazo de 6 semanas para realizar el curso de tesis.
- b) Poca información a nivel nacional sobre el tema en estudio.
- c) Publicaciones anteriores al año 2014, que podían aportar basto material al presente trabajo investigativo, pero que se debieron omitir debido a que no cumplían con los criterios de inclusión.
- d) Múltiples publicaciones que abordaban los mismos temas.
- e) Tiempo de respuesta por parte del BINASS, pues demoraron en el envío de la información solicitada.

3.8. Categorías de análisis

3.8.1. Matriz de codificación enfoque mixto

Tabla 20. Matriz de codificación enfoque mixto.

Objetivo	Categoría de análisis	Subcategoría	Definición conceptual	Instrumento	Ítem
Definir cuál de los análogos del GLP-1 disponibles en el mercado costarricense causa una mayor disminución en la hemoglobina glicosilada (HbA1c).	Revisión de literatura nacional e internacional.	Hemoglobina glicosilada.	Examen de sangre para la DM2. Mide el promedio de glucosa o azúcar en la sangre durante los últimos tres meses.	Artículo académico.	a.
Enumerar los efectos extrahipoglicemiantes de los análogos del GLP-1 disponibles en el mercado costarricense.	Revisión de literatura nacional e internacional.	Efectos extrahipoglicemiantes	Efectos adicionales a la reducción del nivel de glucosa sanguínea.	Artículo Académico.	b.
Fuente:	elaboración			propia.	

CAPÍTULO IV.

4. Resultados

4.1. Liraglutida

Al contrastarse con otros fármacos incretinomiméticos, el LEAD-6 comparó en un ensayo clínico abierto la eficacia de la liraglutida con la exenatida, en adultos con DM2 que no lograron alcanzar el control glucémico luego de dosis máximas tolerables de metformina, sulfonilurea o ambas, demostrando que la adición de 1.8 mg o.d. de liraglutida mejoró los niveles de HbA1c en -1.12 %, mientras que la exenatida 10 mcg b.i.d. la redujo en -0.79 % con menores efectos adversos gastrointestinales encontrados en el grupo con liraglutida. A su vez, el tratamiento por 26 semanas con este fármaco fue superior a la sitagliptina (un IDPP-4), en mejorar el control glucémico de pacientes con DM2 tratados previamente con metformina (-1.29 % y -1.51 % con 1.2 mg y 1.8 mg de liraglutida, y -0.88 con 100 mg diarios de sitagliptina) (Carpio et al., 2018, pp. 400-415).

Barkhof et al. (2016) indican que liraglutide puede disminuir la HbA1c en un 0.7 %, en comparación con la insulina glargina que causó una disminución del 0.2 %, por lo que se puede afirmar que liraglutide es una mejor opción para el tratamiento de los pacientes con DM2. Adicional a esto, manifiestan que dicho medicamento produce un efecto a nivel del SNC, el cual estimula el centro de la saciedad y, de esta manera, disminuye el apetito y así la ingesta de alimentos, esto se ve reflejado en los resultados de sus estudios, donde los pacientes lograron perder hasta 3.3 kg de peso. Además, indican que pese a la amplia gama de fármacos antidiabéticos que existe en el mercado actual, los análogos del GLP-1 son los que han mostrado una mayor eficacia en cuanto a control del peso.

La hiperglicemia es el principal factor de riesgo de complicaciones microvasculares en pacientes con DM2 (DM2). Sin embargo, la enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte y la disminución de la HbA1c tiene solo un efecto modesto en la reducción del riesgo de ECV y la mortalidad (Abdul-Ghani et al., 2017, pp. 813-820). Como se ha hablado a lo largo de este trabajo, y como recalcan los autores uno de los principales puntos a tomar en cuenta es el elevado riesgo cardiovascular que sufren los pacientes diabéticos, y como se ha indicado anteriormente los análogos del GLP-1 (y en este caso liraglutide) son una familia de fármacos que puede hacer frente a esta complicación.

Marsoet al. (2016) realizaron el estudio LEADER, el cual es un estudio doble ciego controlado, utilizando placebo, el cual mostró que utilizar liraglutide en dosis de 1.8mg al día, reducía hasta un 13 % en pacientes diabéticos los eventos cardíacos adversos mayores primarios (MACE). Este estudio también indica que el infarto miocárdico no fatal (IM) disminuyó un 12 %, y los eventos cerebrovasculares (ECV) un 11 %. Estos datos se ven reflejados en los resultados finales del estudio que mencionan que utilizar liraglutide puede causar una disminución de un 22 % en la mortalidad por eventos cardiovasculares.

En dicho estudio, también se hace mención de que el uso de este fármaco está relacionado con un mejor control de factores de riesgo cardiovasculares como inflamación de la grasa visceral, hipertensión, dislipidemia y obesidad. Esto se presenta debido a los efectos del fármaco sobre los tejidos cardiovasculares. Los receptores de GLP-1 se expresan en el miocardio y la vasculatura y los AR de GLP-1 pueden afectar directamente la función CV a través de múltiples mecanismos: 1) acción directa sobre el miocardio; 2) efecto directo sobre los vasos sanguíneos para aumentar la producción de óxido nítrico, causar vasodilatación y aumentar la sangre; 3) efecto directo sobre la formación de placa aterosclerótica; y 4) cambio en el equilibrio del sistema nervioso autónomo (Abdul-Ghani et al., 2017, pp. 813-820).

El estudio LEADER realizado por Marso et al. (2016) señaló que dentro de los beneficios del uso de liraglutide una vez al día, se encuentra una disminución en la hospitalización a causa de insuficiencia cardíaca, además de encontrar una mejora en la presión arterial, y una pérdida de peso de 2.3kg en más del 90 % de los pacientes que participaron en el estudio, dejando claro que liraglutide es una buena alternativa para el tratamiento de la DM, ya que, adicional al control glicémico, también permite mitigar los factores de riesgo cardiovascular en el paciente diabético como se había mencionado anteriormente.

Adicional a los efectos microvasculares cardíacos, liraglutide también tiene una repercusión positiva a nivel renal y oftálmico. La incidencia de un resultado combinado de eventos microvasculares renales o retinianos fue menor en el grupo de liraglutida que en el grupo de placebo (índice de riesgo, 0.84; IC del 95 %, 0.73 a 0.97; P=0.02), una diferencia impulsada por una menor tasa de eventos de nefropatía en el grupo de liraglutida (1.5 vs 1.9 eventos por 100 pacientes-año de observación). (Marso et al., 2016, pp. 311-322). Otro efecto positivo fue la disminución en la aparición de macroalbuminuria.

Zinman et al. (2018) realizaron un análisis del estudio LEADER sobre los resultados obtenidos en reducción de la HbA1c, en el que concluyeron que a los 36 meses del uso de liraglutida a una dosis de 1.8mg/día, el 41.6 % de los pacientes lograron llegar a la meta de 7 % en la HbA1c, y que este fármaco fue capaz de causar una reducción hasta de un 1.16 % en la hemoglobina glicosilada.

De acuerdo con Zinman et al. (2018), “en el ensayo LEADER, los pacientes con DM2 avanzada con alto riesgo CV tratados con liraglutida, experimentaron una mayor reducción de HbA1c, y un menor riesgo de deterioro glucémico e hipoglucemia” (pp. 2383-2392).

En el año 2016, Htike et al. (2016), llevaron a cabo un estudio comparativo, entre varios fármacos pertenecientes a la familia de los análogos del GLP-1. En su trabajo, ellos indican que

liraglutide ocupa el segundo lugar en cuanto a la capacidad de reducción de la HbA1c, reduciéndola en un 1.15 %, en cuanto a la pérdida de peso la colocaron en el primer lugar, ya que está logrando una reducción de hasta 1.96kg. En términos de la presión arterial sistólica (PAS), liraglutide la redujo en 4.04mmHg, y la presión arterial diastólica (PAD) tuvo una reducción de 0.92mmHg. Otro efecto positivo de este fármaco sobre otros de su familia es que disminuyó el nivel de triglicéridos, así como el colesterol total, y el LDL.

Dhatariya et al. (2018) indican que los pacientes que utilizaron liraglutida reportaron aparición de ulceración del pie relacionadas con la DM en un 3.8 %, mientras que los que realizaron placebo las manifestaron en un 4.8 %, en cuanto a la amputación de sus miembros inferiores se presentaron en los pacientes tratados con liraglutida en un 25 %, mientras que en los tratados con placebo se observó en un 35 %, por lo que aseveran que el uso de liraglutide disminuye la ulceración de miembros inferiores en pacientes con DM2 y las amputaciones.

El estudio SCALE Diabetes demostró una pérdida de peso de 6.4 kg empleando dosis de liraglutida de 3mg, 5 kg con dosis de 1.8 mg y 2.2 kg para placebo. El 54.3 % de los pacientes presentaron pérdida >5 % del peso con la dosis de 3 mg. Considerando el control glucémico, se obtuvo un descenso de 1.3 % en la HbA1C empleando 3mg, 1.1 % con 1.8 mg y 0.3 % con placebo (Rubio-Almanza et al., 2019, pp. 140-149).

Aylwin (2016), en su artículo, menciona que, con el uso de liraglutida a una dosis de 1.2 mg, se obtiene una reducción de la HbA1c de un 0.84 %, y con la dosis de 1.8 mg una disminución de 1.14 mg, en cuanto a la pérdida de peso indica que los pacientes perdieron entre 2.1 kg y 2.5 kg, adicionalmente, menciona que otro de los beneficios es que se observa un menor riesgo de hipoglicemias.

En un estudio, los pacientes que recibieron como tratamiento liraglutide por 12 semanas, con un desenlace primario establecido sobre cambios de la tasa de excreción de albúmina urinaria, se demostró una reducción de este parámetro. Con respecto a la tasa de filtración glomerular, no hubo cambios significativos entre liraglutide y placebo (Chen-Ku y Navarro, 2018, pp. 6-14)

En cuanto al componente del desenlace renal en el estudio LEADER en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que incluía inicio persistente de macroalbuminuria, doblamiento persistente de los niveles de creatinina, TFG estimada de 45 o menos ml/min/1.73m², necesidad de terapia de reemplazo renal y mortalidad por enfermedad renal se demostró una reducción con el uso de liraglutide (Chen-Ku y Navarro, 2018, pp. 6-14).

Tabla 21. Porcentaje de disminución de HbA1C con el uso de liraglutida.

Autor	Dosis	Disminución de la HbA1C (%)
Aylwin	1.2 mg	0.84 %
	1.8 mg	1.14 %
Barkhof et al.	No indica	0.7 %
Zinman et al.	No indica	1.15 %
Rubio-Almanza et al.	1.8 mg	1.1 %
	3 mg	1.3 %
Carpio et al.	1.2 mg	1.29 %
	1.8 mg	1.12 %/1.51 %
Htike et al.	No indica	1.15 %
Promedio de disminución de		1.13 %

Autor	Dosis	Disminución de la HbA1C (%)
HbA1C, independiente de dosis		

Fuente: elaboración propia.

Tabla 22. Pérdida de peso con el tratamiento de liraglutida.

Autor	Dosis	Pérdida de Peso
Aylwin	No indica	2.1 kg/2.5 kg
Barkhof et al.	No indica	3.3 kg
Marsoet al.	No indica	2.3 kg
Rubio-Almanza et al.	1.8 mg	5 kg
	3 mg	6 kg
Htike et al.	No indica	1.96 kg
Promedio de Pérdida de Peso		3.3 kg

Fuente: elaboración propia.

Tabla 23. Beneficios extrahipoglicemiantes del uso de liraglutida.

Autor	Beneficios Extra Hipoglicemiantes
Aylwin	↓ Hipoglucemias
Dhatariya et al.	↓ Úlceras podálicas
	↓ Amputaciones de miembros inferiores

Autor	Beneficios Extra Hipoglicemiantes
Barkhof et al.	↓ Apetito
Marso et al.	↓ Riesgo cardiovascular (HR= 0.87) ↓ 13 % Eventos cardíacos mayores ↓ 12 % Infarto agudo miocárdico ↓ 11 % Enfermedad cerebrovascular ↓ 22 % Mortalidad de origen cardiovascular ↓ Insuficiencia cardíaca Mejora el control de la HTA, dislipidemias, y obesidad ↓ Hospitalizaciones ↓ Aparición de eventos retinianos ↓ Aparición de eventos renales ↓ Macroalbuminuria
Htike et al.	↓ Presión arterial diastólica (-0.92mmHg) y sistólica (-4.04mmHg) ↓ Triglicéridos, colesterol total, LDL

Fuente: elaboración propia.

4.2. Dulaglutida

Carpio et al. (2018) indican que dos estudios evaluaron el uso de dulaglutida con insulina, en primer lugar, el “AWARD-4” comparó la administración de glargina basal nocturna frente a dulaglutida (0.75 mg y 1.5 mg q.w). Posterior a la culminación del estudio, luego de 26 semanas de seguimiento, los grupos recibiendo dulaglutida exhibieron mayores reducciones de HbA1c (-1.59 % y -1.6 %, respectivamente), en comparación con la glargina (-1.41 %). Por otro lado, en pacientes que han iniciado insulina basal, se evidenció que el uso de 1,5 mg dulaglutida q.w., mejoró el control glucémico (-1.44 %), en comparación con un grupo placebo que solo recibió la insulina basal (-0.67 %). Estos dos regímenes terapéuticos son una alternativa en pacientes que no alcancen el control metabólico al utilizar insulino terapia.

Del Val Zaballos (2020) menciona que los principales efectos de este medicamento se van a observar sobre la glicemia en ayunas (acción que atribuye a los análogos del GLP-1 de acción lenta), también manifiesta como otra ventaja que su dosificación no se debe ajustar en pacientes que padezcan de insuficiencia renal o hepática. En su trabajo (basado en el estudio AWARD 3) deja claro que dulaglutide logra reducir la HbA1c de una forma más eficaz que la metformina, tanto en su dosis de 0.75mg como de 1.5mg.

Anderson et al. (2016) realizaron una revisión de los estudios sobre dulaglutide AWARD, en el que resumieron las principales características y efectos de este fármaco. En su trabajo, mencionan que dulaglutide disminuye de una forma importante los niveles de glucosa en ayunas, dicha disminución se puede observar a las dos semanas de iniciado el tratamiento, pasado este tiempo también se observó una disminución en los niveles de glucosa postprandial, y a las 4 semanas se presenta una disminución en los niveles de HbA1c. Los niveles de hemoglobina glicosilada presentaron un descenso entre un 0.78 % y un 1.64 % en pacientes que utilizaban una

dosis de 1.5mg de dulaglutide, mientras que los que eran tratados con dosis de 0.75mg presentaron una disminución entre el 0.71 % y 1.59 %, siendo más efectivo que otros hipoglicemiantes del mercado.

Los estudios AWARD demuestran que una gran cantidad de pacientes tratados con dulaglutide logran llegar a los valores meta de HbA1c, situación que muchas veces no se logra con el uso de otros fármacos utilizados para el tratamiento de la DM. “Los porcentajes de pacientes que alcanzaron un objetivo de HbA1c de <7.0 % fueron los siguientes: 53-78 % para dulaglutida 1.5mg, 37-69 % para dulaglutida 0.75mg” (Anderson et al., 2016, pp. 810-821).

Estadísticamente hablando, Anderson et al. (2016) señalan que dulaglutide utilizado como monoterapia, o en combinación con insulina u otros fármacos orales, logran una disminución en FBG de 16.2 a 34.3mg/dl en su presentación de 0.75mg, y de 4.9 a 42.8mg/dl en la presentación de 1.5mg. De igual forma, los niveles de glucosa postprandial alcanzaron niveles de disminución en su dosis de 0.75mg entre 29.7 y 76.5mg/dl, y en la dosis de 1.5mg entre 36.3 y 78.5mg/dl.

En cuanto a la pérdida de peso, los autores anteriormente citados manifiestan que los pacientes perdieron de 3 kg, y 2.6kg, utilizando la dosis de 1.5mg y 0.75mg, respectivamente. En cuanto a la seguridad del medicamento, indican que los pacientes no presentaron cuadros de hipoglicemia grave, y que no existe un riesgo de aumentar los eventos cardiovasculares, por el contrario, presenta beneficios como la disminución de la PAS de 2.8 mmHg.

Anderson et al. (2016) mencionan otros beneficios del dulaglutide como características de la formulación que permiten que este fármaco sea resistente a la degradación de DPP-4, así como la preferencia del 83 % de los pacientes de utilizar este fármaco, debido a que solo se debe administrar una vez a la semana y por su presentación en un bolígrafo precargado. Por lo que estas preferencias por parte de los pacientes pueden significar una mejor adherencia al tratamiento.

Dungan et al. (2014) hacen mención de que dulaglutide redujo de forma significativa la aparición de infarto de miocardio no letal, ACV no letal, y las muertes de origen cardiovascular. Menos de un 2 % de los participantes del estudio que tomaron dulaglutida (4949 pacientes fueron tratados con dulaglutida y 4952 con placebo) presentaron un ACV de novo, un 13 % de los pacientes tratados con este fármaco sufrieron un accidente cerebrovascular sin consecuencias fatales, frente a un 14.6 % que recibió placebo, en cuanto al ACV incapacitante los tratados con placebo un 2.2 % se vio afectado, mientras que los que recibieron dulaglutide tuvieron una afectación de un 1.7 %.

En su trabajo, recalcan que dulaglutide causa una disminución de la HbA1c hasta en un 0.61 %, puede llevar a la pérdida de hasta 1.46kg, y reducir la PAS en 1.7mmHg, e indican que las reducciones de estos factores pueden ser la causa de la disminución en la aparición y afectación de los accidentes cerebrovasculares. Gerstein et al. (2020) sugieren que los efectos positivos de dulaglutide en el aparato cardiovascular pueden presentar mejores resultados al adicionarse las terapias convencionales para el tratamiento de estas, como lo son las estatinas, antiplaquetarios, entre otros.

En cifras totales, Gerstein et al. (2020) indican que este medicamento puede disminuir el riesgo cardiovascular hasta en un 20 %, lo cual sería de suma importancia, ya que los pacientes que tienen DM son 50 % más propensos a sufrir ACV que la población general, y sugiere que los beneficios se presentan por los efectos conocidos de los análogos del GLP-1 como el aumento en el óxido nítrico, mejora en el flujo sanguíneo y la reducción del estrés oxidativo.

Gerstein et al. (2020), en su trabajo, indican que la afectación microvascular en los pacientes tratados con dulaglutide es menor que los tratados con placebo, resultados que se ven reflejados en disminución de la afectación renal. Adicional a esto, mencionan la reducción del peso, la PAS, LDL y colesterol. Estas situaciones los hacen llegar a la conclusión de que

dulaglutide es una opción de tratamiento eficaz no solo en el manejo de la DM, sino que también como protector cardiovascular.

Cukierman-Yaffe et al. (2020) señalan que los pacientes con DM tienen mayor predisposición que la población general de llegar a presentar una afectación cognitiva, pero que el tratamiento con dulaglutide había causado una reducción de un 14 % en los problemas de cognición. Esta disminución la asocian con la capacidad del medicamento de disminuir los ACV, y aseveran que dulaglutide se puede considerar como un neuroprotector, ya que logra causar un retraso en la apoptosis neuronal, ofrece protección contra las proteínas β -amiloides y la toxicidad por oxidación, mejora de la neuroplasticidad y disminución de los procesos inflamatorios.

Gotés (2019) menciona que los pacientes que han recibido tratamiento con dulaglutida logran disminuir los niveles de HbA1c hasta en un 1.4 %, y una pérdida de peso de 3 kg, por lo que indica que este medicamento es una de las mejores opciones para el tratamiento de la DM2. También manifiesta que redujo los episodios cerebrales isquémicos, así como la aparición de eventos cardiovasculares, y bajar los niveles de presión arterial.

Gentinella et al. (2019) señalan en su artículo que el uso de dulaglutide en dosis de 0.75 mg logra una reducción de la hemoglobina glicosilada hasta en 1.69 %, y en dosis de 1.5 mg logra reducciones de hasta 1.75 %.

Tabla 24. Porcentaje de disminución de HbA1C con el uso de dulaglutida.

Autor	Dosis	Disminución de la HbA1C (%)
Anderson et al.	0.75 mg	1,59 %
	1.5 mg	1,64 %
Gerstein et al.	No indica	0,61 %

Autor	Dosis	Disminución de la HbA1C (%)
Carpio et al.	0.75 mg	1,59 %
	1.5 mg	1,6 %
Gotés	No indica	1,4 %
Promedio de disminución de HbA1C, independiente de dosis		1,4 %

Fuente: elaboración propia.

Tabla 25. Pérdida de peso con el tratamiento de dulaglutida.

Autor	Dosis	Pérdida de peso
Anderson, Boye y García,	0.75 mg	2.6 kg
Hietpas y Thieu	1.5 mg	3 kg
Gerstein et al.	No indica	1.46 kg
Gotés	No indica	3 kg
Promedio de Pérdida de Peso		2.5 kg

Fuente: elaboración propia.

Tabla 26. Beneficios extrahipoglicemiantes del uso de dulaglutida.

Autor	Beneficios Extra Hipoglicemiantes
Anderson et al.	↓ Hipoglicemia ↓ Presión Arterial Sistólica en 2.8 mmHg Mayor resistencia a la degradación por DPP-4

Autor	Beneficios Extra Hipoglicemiantes
Gerstein et al.	↓ Infarto agudo miocárdico ↓ Enfermedad cerebrovascular ↓ Mortalidad de origen cardiovascular ↓ 20 % Riesgo cardiovascular (HR= 0.88) ↓ Aparición de eventos renales ↓ Complicaciones microvasculares ↓ Colesterol total, LDL ↓ 14 % Problemas cognitivos ↓ Apoptosis neuronal Protección contra proteínas β -amiloides ↓ Procesos inflamatorios cerebrales ↑ Neuroplasticidad
Gotés	↓ Enfermedad cerebrovascular ↓ Eventos cardiovasculares ↓ Presión arterial

Nota: HR: Hazard Ratio.

Fuente: elaboración propia.

4.3. Dulaglutida versus Liraglutida

En el año 2014, se publicaron los resultados del estudio AWARD-6, realizado por Dungan et al. (2014), dicho estudio consistía en un estudio de fase 3, aleatorizado, donde se

seleccionaron pacientes con DM2, con una HbA1c entre 7 % y 10 %, y se les administró dulaglutide o liraglutide de forma aleatoria, en las dosis de 1.5mg y 1.8mg respectivamente.

Dungan et al. (2014) encuentran que la disminución en la HbA1c a las 26 semanas de haber iniciado el tratamiento es de un 1.42 % en los pacientes tratados con dulaglutida, y de un 1.36 % en los que utilizaron liraglutida, con respecto al valor inicial de la misma, para una diferencia de eficacia entre los dos fármacos de tan solo un 6 %, continuando con el apartado de la hemoglobina glicosilada, un 68 % de los pacientes (200 de 293 que utilizaron dulaglutida y 199 de 293 tratados con liraglutida) lograron valores meta <7 % a las 26 semanas de haber empezado a recibir el tratamiento con estos análogos del GLP-1, mientras que valores por debajo del 5 % fueron obtenidos por un 55 % (160/293) de los pacientes que usaron dulaglutida como su tratamiento, y un 51 % (149/293) por los tratados con liraglutida. En cuanto al peso, el estudio AWARD-6 indica que la reducción fue mayor en los pacientes tratados con liraglutida, con respecto a la pérdida de peso de los pacientes que usaron dulaglutida.

En una comparación realizada en el año 2020, entre el dulaglutide y el liraglutide se reflejó que el primero de estos fármacos logró una mayor reducción en los niveles de HbA1c, al igual que en los niveles de glicemia plasmática en ayunas, por lo que llegan a la conclusión de que la dulaglutida posee cierta superioridad con respecto a la liraglutide en el manejo de la DM2. En el grupo de la dulaglutida, la HbA1c se redujo en un 1 % (de 8.2 % a 7.2 %), la GPA en 26.9mg/dl, el peso corporal en 2.8kg y la PAS en 4.4mmHg. En el grupo de liraglutida, la HbA1c disminuyó en un 0.7 % (de 8.3 % a 7.6 %), la GPA en 18.2mg/dl, el peso corporal en 2.6kg y la PAS por 2.6mmHg. (Avogaro et al., 2020, pp. 1-11).

Htike et al. (2016) indican en su trabajo que se obtuvo una disminución en la hemoglobina glicosilada con el uso de dulaglutida de un 1.21 %, mientras que con liraglutida se obtuvo un

descenso de 1.15 %. En cuanto a la pérdida de peso con liraglutida hubo una pérdida de 1.96 kg, y con dulaglutida 1.57 kg. Liraglutida causó una disminución de 4.04 mmHg en la PAS, y dulaglutida 3.35 mmHg. Los autores, adicionalmente, mencionan que ambos fármacos también causaron una disminución de triglicéridos.

Tabla 27. Porcentaje de disminución de HbA1C liraglutida versus dulaglutida.

Autor	Disminución de la HbA1C con Liraglutida (%)	Disminución de la HbA1C con Dulaglutida (%)
Dungan et al.	1,36 %	1,42 %
Avogaro et al.	0,7 %	1 %
Htike et al.	1,15 %	1,21 %
Promedio de disminución de HbA1C	1,07 %	1,21 %

Fuente: elaboración propia.

Tabla 28. Pérdida de peso liraglutida versus dulaglutida.

Autor	Pérdida de Peso con Liraglutida	Pérdida de Peso con Dulaglutida
Avogaro et al.	2.6 kg	2.8 kg
Htike et al.	1.46 kg	1.57 kg
Promedio de Pérdida de Peso	2.03 kg	2.18 kg

Fuente: elaboración propia.

CAPÍTULO V.

5. Conclusiones y recomendaciones

5.1. Conclusiones

Después de realizar un análisis detallado de la literatura consultada sobre los análogos del GLP-1 disponibles en el mercado costarricense al momento de iniciar esta investigación (liraglutida de uso diario y dulaglutida de uso semanal), se puede concluir que ambos fármacos poseen una seguridad cardiovascular para el paciente diabético muy similar, no obstante, después de tomar en cuenta los diferentes efectos cardiovasculares positivos sobre el paciente, y principalmente el Hazard Ratio (HR) que los diferentes estudios analizados reflejan, se puede concluir que la dulaglutide presenta una mayor seguridad cardiovascular, ya que su HR es de 0.88, mientras que liraglutide presenta una HR de 0.87.

En cuanto a la reducción de la HbA1c, la liraglutida y la dulaglutida causan una disminución similar en los pacientes con DM2 según los diferentes autores consultados, sin embargo, después de comparar los diferentes valores obtenidos en los artículos, se concluye que la dulaglutide causa una mayor disminución en la hemoglobina glicosilada de los pacientes diabéticos.

Adicional a la disminución de la HbA1c, después de recopilar y analizar la información de los diferentes autores consultados, podemos concluir que la liraglutida y la dulaglutida poseen efectos extrahipoglicemiantes, los cuales se enumeran a continuación:

1. Disminución de hipoglicemia en los pacientes diabéticos.
2. Decremento en la formación de úlceras a nivel podálico en los pacientes con DM2.
3. Reducción en las cifras de amputaciones de miembros inferiores como complicación de la DM.

4. Aumento de la saciedad.
5. Descenso en la aparición de eventos cardíacos mayores.
6. Rebaja en la cantidad de infartos agudos de miocardio.
7. Baja en la cantidad de accidentes cerebrovasculares.
8. Reducción en el padecimiento de insuficiencia cardíaca.
9. Descenso de la presión arterial.
10. Menor aparición de las complicaciones de origen microvascular como retinopatías y fallas renales.
11. Reducción de la macroalbuminuria.
12. Baja en los niveles de triglicéridos, colesterol total, y LDL.
13. Merma en la aparición de problemas cognitivos.
14. Menor apoptosis neuronal.
15. Protección contra las proteínas β -amiloides.
16. Disminución de los procesos inflamatorios cerebrales.
17. Aumento de la neuroplasticidad.
18. Pérdida de peso.

Ambos análogos del GLP-1, como se pudo observar, poseen resultados muy semejantes, por esta razón, la elección de uno de estos fármacos para el tratamiento de la DM se debería basar en las características y necesidades de cada paciente, puesto que ninguno de estos fármacos es completamente superior al otro.

5.2. Recomendaciones

- Realizar más investigaciones sobre la efectividad y seguridad de los análogos del GLP-1, ya que esta familia de medicamentos es relativamente nueva en el mercado y ha mostrado dar resultados alentadores en el control de la DM2.
- Fomentar el uso de esta familia de fármacos en el tratamiento de la DM2, con base en el impacto positivo de estos en el paciente diabético.
- Realizar una anamnesis adecuada en cada paciente, para de esta manera lograr elegir el medicamento y posología que mejor se adapte a la necesidad de este.
- Desarrollar por parte de la C.C.S.S. un algoritmo de manejo del paciente con DM2 que incluya a liraglutida y dulaglutida dentro de las opciones terapéuticas en aquellos pacientes que presenten un alto riesgo cardiovascular, y obesidad.

Referencias

- Abdul-Ghani, M., De Fronzo, R. A., Del Prato, S., Chilton, R., Singh, R., y Ryder, R. E. J. (2017). Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes: Has the Dawn of a New Era Arrived? *Diabetes Care*, 40(7), 813-820. <https://doi.org/10.2337/dc16-2736>
- Abdul-Ghani, M., y De Fronzo, R. A. (2017). Is It Time to Change the Type 2 Diabetes Treatment Paradigm? Yes! GLP-1 RAs Should Replace Metformin in the Type 2 Diabetes Algorithm. *Diabetes Care*, 40(8), 1121-1127. <https://doi.org/10.2337/dc16-2368>
- Alonso, M., Santiago, A., Moreno, A., Carramiñana, F., Lólez, F., Miravet, S., Seguí, M., Soriano, T., Pérez, M., Escribano, J., Mancera, J., Comas, J., Barquilla, A., Gasull, V., y Huidobro, C. (2016). Guías Clínicas. Diabetes Mellitus. SEMERGEN, 1, 1-53. https://2016.jornadasdiabetes.com/docs/Guia_Diabetes_Semergen.pdf
- American Diabetes Association. (2020a). Diabetes Tipo 1. American Diabetes Association, 1, 1-2. <http://archives.diabetes.org/es/informacion-basica-de-la-diabetes/diabetes-tipo-1/>
- American Diabetes Association. (2020b). Diabetes Tipo 2. American Diabetes Association, 1, 1-2. <http://archives.diabetes.org/es/informacion-basica-de-la-diabetes/diabetes-tipo-2/>
- Anderson, J. E., Thieu, V. T., Boye, K. S., Hietpas, R. T., y Garcia-Perez, L.-E. (2016). Dulaglutide in the treatment of adult type 2 diabetes: a perspective for primary care providers. *Postgraduate Medicine*, 128(8), 810-821. <https://doi.org/10.1080/00325481.2016.1218260>
- Arguedas, J. (2016). LIRAGLUTIDA Y LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES EN LA DIABETES TIPO 2. *Actualización Médica Periódica*, 183, 1-9. <https://www.ampmd.com/documento.cfm?d=100627>
- Arguedas, J. (2017). Efectos sobre la salud del sobrepeso y la obesidad en 195 países durante 25 años. *Actualización Médica Periódica*, 195, 1-12. <https://www.ampmd.com/documento.cfm?d=100705>
- Arguedas, J. (2019). Los agonistas del receptor de GLP-1. *Actualización Médica Periódica*, 2018, 1-6. <https://www.ampmd.com/documento.cfm?d=100845>

- Arguedas, J. (2019a). Dulaglutida y los eventos cardiovasculares en la diabetes tipo 2 (rewind): un ensayo a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. *Actualización Médica Periódica*, 2019, 1-9. <https://www.ampmd.com/documento.cfm?d=100853>
- Aylwin H., C. G. (2016). Nuevos fármacos en Diabetes Mellitus. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(2), 235-256. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.04.013>
- Barkhof, F., Ten Kulve, J. S., Veltman, D. J., van Bloemendaal, L., Drent, M. L., Diamant, M., y IJzerman, R. G. (2015). Liraglutide Reduces CNS Activation in Response to Visual Food Cues Only After Short-term Treatment in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, dc150772. <https://doi.org/10.2337/dc15-0772>
- Barquilla, A. (2017). Actualización breve en diabetes para médicos de atención primaria. *Revista Española de Sanidad Penitenciaria*, 19, 57-65. http://scielo.isciii.es/pdf/sanipe/v19n2/es_04_revision.pdf
- Brutsaert, E. (2019). Diabetes Mellitus (DM). *MSD Manuales*, 1, 1-13. <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-endocrinol-%C3%B3gicos-y-metab-%C3%B3licos/diabetes-mellitus-y-trastornos-del-metabolismo-de-los-hidratos-de-carbono/diabetes-mellitus-dm>
- Camacho Vargas, S., González Castellón, C. A., Solís Vargas, M., Fernández Ramírez, A., y Alvarado Fernández, V. (2019). Acciones biológicas y fisiológicas del GLP-1. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*, 13(1), 28. <https://doi.org/10.15517/rmucre.v13i1.37732>
- Carpio, A., Duran, M., Andrade, M., Espinoza, M., Abad, L., Rodríguez, C., y Yagual, O. (2018). Terapia incretinomimética: evidencia clínica de la eficacia de los agonistas del glp-1r y sus efectos cardio-protectores. *Latinoamericana de hipertensión*, 13(4), 1-16. http://190.169.30.98/ojs/index.php/rev_lh/article/view/15741
- Cascante, O. (2014). Detección de diabetes mellitus gestacional en atención primaria. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 611, 413-415. <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/611/art08.pdf>

- Castillo, J. (2015). Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Asociación Colombiana de Endocrinología., 1, 18-21. <https://www.yumpu.com/es/document/view/14314643/3-fisiopatologia-de-la-diabetes-mellitus-tipo-2-dm2-asociacion->
- Chaves, L., y Bolaños, H. (2017). Seguridad Cardiovascular de los Antidiabéticos Orales. Revista Costarricense de Cardiología, 19(2), 13-17. <https://repositorio.binasss.sa.cr/repositorio/handle/20.500.11764/1170>
- Chen-Ku, C. H. (2020). Agonistas del receptor de GLP-1 ¿Cómo escoger el agente adecuado en una clase terapéutica tan heterogénea? Alad, 10(3), 97-111. <https://doi.org/10.24875/alad.20000002>
- Chiquete, E., Nuno, P., y Panduro, A. (2001). Perspectiva histórica de la diabetes mellitus. Comprendiendo la enfermedad. Sistema de Información Científica Redalyc. Red de Revistas Científicas, 1, 1-8. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=14239902>
- Cubero-Alpízar, C., y Rojas-Valenciano, L. P. (2017). Comportamiento de la diabetes mellitus en Costa Rica. HORIZONTE SANITARIO, 16(3), 211-220. <https://doi.org/10.19136/hs.a16n3.1871>
- Cukierman-Yaffe, T., Gerstein, H. C., Colhoun, H. M., Diaz, R., García-Pérez, L.-E., Lakshmanan, M., Bethel, A., Xavier, D., Probstfield, J., Riddle, M. C., Rydén, L., Atisso, C. M., Hall, S., Rao-Melacini, P., Basile, J., Cushman, W. C., Franek, E., Keltai, M., Lanus, F., ... Temelkova-Kurktschiev, T. (2020). Effect of dulaglutide on cognitive impairment in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND trial. The Lancet Neurology, 19(7), 582-590. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30173-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30173-3)
- DeFronzo, R. A. (2009). From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes, 58(4), 773-795. <https://doi.org/10.2337/db09-9028>
- De'Marziani, G., & Ester, A. (2018). HEMOGLOBINA GLICADA (HbA1c). UTILIDAD Y LIMITACIONES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. Revista de Nefrología, Diálisis, y Trasplante Renal., 38(1), 65-83. <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/300/301>

- Del Val Zaballos, F. (2020). ACTUALIZACIÓN EN DIABETES TIPO 2: NUEVAS OPCIONES Y RECOMENDACIONES. NPunto, 3(29), 43-69. <https://www.npunto.es/revista/29/actualizacion-en-diabetes-tipo-2-nuevas-opciones-y-recomendaciones>
- Dhatariya, K., Bain, S. C., Buse, J. B., Simpson, R., Tarnow, L., Kaltoft, M. S., Stellfeld, M., Tornøe, K., y Pratley, R. E. (2018). The Impact of Liraglutide on Diabetes-Related Foot Ulceration and Associated Complications in Patients With Type 2 Diabetes at High Risk for Cardiovascular Events: Results From the LEADER Trial. Diabetes Care, 41(10), 2229-2235. <https://doi.org/10.2337/dc18-1094>
- Drucker, D. J. (2018). Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. Cell Metabolism, 27(4), 740-756. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>
- Dungan, K. M., Povedano, S. T., Forst, T., González, J. G. G., Atisso, C., Sealls, W., y Fahrbach, J. L. (2014). Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. The Lancet, 384(9951), 1349-1357. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60976-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60976-4)
- Fernández, C., Hernández, R., & Baptista, P. (2014). Metodología de la Investigación (6.a ed., Vol. 1). McGraw-Hill Education.
- Franch, J., y Goday, A. (2015). ¿Cuál es la validez diagnóstica de la hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de la diabetes frente a la sobrecarga oral de glucosa y la glucemia basal en plasma venoso? REDGPS, 1, 12-15. <https://www.redgdps.org/gestor/upload/GUIA2016/P2.pdf>
- Gentilella, R., Sesti, G., Vazquez, L., Sapin, H., Reed, V., Romera, I., y Pozzilli, P. (2019). Dulaglutide is an effective treatment for lowering HbA1c in patients with type 2 diabetes regardless of body mass index. Diabetes, Obesity and Metabolism, 21(12), 2660-2666. <https://doi.org/10.1111/dom.13853>
- Gerstein, H. C., Hart, R., Colhoun, H. M., Diaz, R., Lakshmanan, M., Botros, F. T., Probstfield, J., Riddle, M. C., Rydén, L., Atisso, C. M., Dyal, L., Hall, S., Avezum, A., Basile, J., Conget, I., Cushman, W. C., Hancu, N., Hanefeld, M., Jansky, P., ... Temelkova-

- Kurktschiev, T. (2020). The effect of dulaglutide on stroke: an exploratory analysis of the REWIND trial. *The Lancet Diabetes y Endocrinology*, 8(2), 106-114. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(19\)30423-1](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(19)30423-1)
- Gerstein, H., Colhoun, H., Dagenais, G., Díaz, R., Lakshmanan, M., Pais, P., Probstfield, J., Riesmeyer, J., Riddle, M., Rydén, L., Xavier, D., Atisso, C., Dyal, L., Hall, S., Purnima, Meoria, R., Avezum, A., Basile, J., Chung, N.,... Temelkova, T. (2019). Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 394, 121-130. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)
- González, C., y Muñoz, G. (2014). Las hormonas incretinas y su relación con la diabetes. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica*, 612, 629-635. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=56786>
- Gorgojo, J. (2017). ¿Demasiados medicamentos para tratar la diabetes? ¿Hacia dónde vamos? Posicionamiento a favor de múltiples fármacos antidiabéticos. *Diabetes Practica*, 08(02), 50-55. <http://www.redgdps.org/demasiados-medicamentos-para-tratar-la-diabetes-hacia-donde-vamos-posicionamiento-a-favor-de-multiples-farmacos-antidiabeticos>
- Gotés, J. (2019). REWIND: Estudio de seguridad cardiovascular con dulaglutida. *MEDSCAPE*, 1. <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5904145>
- Htike, Z. Z., Zaccardi, F., Papamargaritis, D., Webb, D. R., Khunti, K., y Davies, M. J. (2017). Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 19(4), 524-536. <https://doi.org/10.1111/dom.12849>
- Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K., Kristensen, P., Mann, J. F. E., Nauck, M. A., Nissen, S. E., Pocock, S., Poulter, N. R., Ravn, L. S., Steinberg, W. M., Stockner, M., Zinman, B., Bergenstal, R. M., y Buse, J. B. (2016). Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 375(4), 311-322. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1603827>
- Mediavilla, J. (2020). Educación sanitaria e interrogantes en patología para la Oficina de Farmacia. *Diabetes Mellitus. Organización Médica Colegial de España*, 1, 1-18.

[http://www.institutotomas Pascualsanz.com/descargas/formacion/publi/Libro_Patologias
Oficina_Farmacia_2PARTE.pdf](http://www.institutotomas Pascualsanz.com/descargas/formacion/publi/Libro_Patologias_Oficina_Farmacia_2PARTE.pdf)

Ministerio de Salud Costa Rica. (2019). Análisis de la Situación de Salud 2018. Memoria Institucional, 1, 24-28.

https://www.ministeriodesalud.go.cr/sobre_ministerio/memorias/memoria_2014_2018/memoria_institucional_2018.pdf

Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad de España. (2016). Informe de Posicionamiento Terapéutico de albiglutida (Eperzan®). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 1-7.

[https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-
albiglutida-eperzan.pdf?x42633](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-albiglutida-eperzan.pdf?x42633)

Morieri, M. L., Rigato, M., Frison, V., Simioni, N., D'Ambrosio, M., Tadiotto, F., Paccagnella, A., Lapolla, A., Avogaro, A., y Fadini, G. P. (2020). Effectiveness of dulaglutide vs liraglutide and exenatide once-weekly. A real-world study and meta-analysis of observational studies. *Metabolism*, 106, 154190.

<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154190>

National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. (2017). Informe Nacional de Estadísticas de la Diabetes, 2017. CDC, 2017, 1-20. <https://www.cdc.gov>

Navarro, J., y Chen-Ku, C. (2018). Actualización del efecto de los antihiperlipemiantes en la función renal en diabetes mellitus tipo 2. *Acta Médica Costarricense*, 60(2), 614.

https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022018000200006

Organización Mundial de la Salud. (2016). Informe Mundial Sobre la Diabetes. Resumen de orientación. *Informe Mundial Sobre la Diabetes*, 16, 1-4.

<https://www.who.int/diabetes/global-report/es/>

Palazuelos, J. (2019). REWIND: Estudio de Seguridad Cardiovascular con Dulaglutida. *Medscape*, 1-2. <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5904145>

Parra, E., y Martínez, J. (2019). Interpretación de los análisis en la diabetes mellitus. *Actualización en Medicina de Familia*, 15(2), 91-96. [https://amf-
semfyc.com/web/article_ver.php?id=2386](https://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=2386)

- Pratley, R. E., Aroda, V. R., Lingvay, I., Lüdemann, J., Andreassen, C., Navarria, A., y Viljoen, A. (2018). Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *The Lancet Diabetes y Endocrinology*, 6(4), 275-286. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(18\)30024-x](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(18)30024-x)
- Rivero, D., Roca, M., y Mateo, I. (2017). Nuestra experiencia con la Dulaglutida. Resultados y seguridad de la dulaglutida en pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 64(59), 1035-1036. <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-congresos-xxviii-congreso-nacional-sociedad-espanola-46-sesion-tratamiento-de-la-diabetes-3176-comunicacion-nuestra-experiencia-con-dulaglutida-resultados-35306-pdf>
- Rodríguez, N., Cuautle, P., y Molina, J. (2017). Hipoglucemiantes orales para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2: uso y regulación en México. *Medigraphic*, 84(4), 203-211. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=76314>
- Rubio-Almanza, M., Cámara-Gómez, R., y Merino-Torres, J. F. (2019). Obesidad y diabetes mellitus tipo 2: también unidas en opciones terapéuticas. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 66(3), 140-149. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.08.003>
- Sanzana G., M. G., y Durruty A., P. (2016). Otros tipos específicos de Diabetes Mellitus. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(2), 160-170. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.04.005>
- Serra, M. (2016). Actualización en medicamentos antidiabéticos y riesgo cardiovascular. *Revista Uruguaya de Cardiología*, 31, 522-546. <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ruc/v31n3/v31n3a14.pdf>
- Suzuki, S., Oura, T., Takeuchi, M., y Boye, K. S. (2017). Evaluation of the impact of once weekly dulaglutide on patient-reported outcomes in Japanese patients with type 2 diabetes: comparisons with liraglutide, insulin glargine, and placebo in two randomized studies. *Health and Quality of Life Outcomes*, 15(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0696-7>
- Tuttle, K. R., Lakshmanan, M. C., Rayner, B., Zimmermann, A. G., Woodward, B., y Botros, F. T. (2019). Body weight and eGFR during dulaglutide treatment in type 2 diabetes and

moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 21(6), 1493-1497. <https://doi.org/10.1111/dom.13668>

Zinman, B., Nauck, M. A., Bosch-Traberg, H., Frimer-Larsen, H., Ørsted, D. D., y Buse, J. B. (2018). Liraglutide and Glycaemic Outcomes in the LEADER Trial. *Diabetes Therapy*, 9(6), 2383-2392. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0524-z>