

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE FARMACIA

**ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA SEGURIDAD Y EFICACIA
DE BYETTA VERSUS VICTOZA EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2 A NIVEL INTERNACIONAL**

**MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE
LICENCIATURA EN FARMACIA**

SERGIO SOTO VALVERDE

TUTOR: DR. HONORIO PÉREZ

San José, Costa Rica, 2019

Contenido

Tablas	5
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	11
Planteamiento del problema	11
Objetivo general:	13
Objetivos específicos	13
Justificación	13
Antecedentes.....	16
Historia	17
Internacional	18
Nacionales	23
Proyecciones	28
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	29
Fisiología.....	29
Historia de la enfermedad y Fisiopatología.....	42
Clasificación de la patología.....	45
Factores de Riesgo.....	53
Complicaciones	56
Métodos de diagnóstico	61
Pruebas de diagnóstico en la población asintomática.....	64
Medicamentos para tratar la DM2	64
Tratamiento no farmacológico.....	65
Mecanismos de acción.....	80
Tratamiento de primera línea.....	85
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	87
Criterios de inclusión y de exclusión de fuentes de información	87
Fuentes de información	87
Diseño.....	88
Categoría de análisis	94
Procedimiento de recolección y análisis de datos	96
CAPÍTULO IV: RESULTADOS.....	97
Categoría 1. Eficacia de Byetta (Exenatide) y Victoza (Liraglutide) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2	97

Categoría 2. Seguridad de Byetta o (Exenetide) y Victoza o (Liraglutide) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2	109
Categoría 3. Comparación de la eficacia y la seguridad de Byetta (Exenetide) y Victoza (Liraglutide).....	116
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	128
Conclusiones.....	128
Recomendaciones	130
Referencias	132

Figuras

Figura 1. Islote de Langerhans del páncreas	30
Figura 2. Islote de Langerhans del páncreas	32
Figura 3. Estructura proteica de insulina.....	34
Figura 4. Cadenas de insulina	35
Figura 5. Cadenas de insulina	37
Figura 6. Patogénesis de DM tipo 2	52
Figura 7. Criterios de ADA para establecer si es candidato a manifestar la patología	63
Figura 8. GLP-1 y su actividad en los diferentes órganos en los cuales tiene actividad.....	75
Figura 9. Estructura molecular del Exendina-4, Péptido de 39 Aminoácidos que comparte similitudes con el GLP-1	77
Figura 10. Estructura molecular del Liraglutide	78
Figura 11. Factores reguladores de la secreción de Insulina.....	82
Figura 12. Absorción Intestinal de la Glucosa	83
Figura 13. Secreción de insulina, mediado por incretinas.....	84
Figura 14. Vías intracelulares de respuesta a la Insulina	85
Figura 15. Tratamiento de primera línea.....	86
Figura 16. Tabla comparativa de los niveles de HbA1c	100
Figura 17. Diagrama de Flujo de estudio	107
Figura 18. Comparativa de pérdida de peso	119
Figura 19. Efectos secundarios principales	123

Tablas

Tabla 1. Efectos endocrinos de la insulina	41
Tabla 2. Tabla de criterios de diagnóstico de DM	47
Tabla 3. Factores de riesgo para diabetes mellitus	55
Tabla 4. Criterios de diagnóstico [ADA] 2019	61
Tabla 5. Fuente de información.....	88
Tabla 6. Tabla de categorías de análisis y definiciones	95
Tabla 7. Características Clínicas	98
Tabla 8. De resultados de Exenetide de acción larga	99
Tabla 9. Resumen de los estudios LEAD.....	102
Tabla 10. Tabla comparativa de los estudios LEAD.....	105
Tabla 11. Comparación de resultados de los horarios de dosificación con Exenetide.....	108
Tabla 12. De efectos adversos de Exenetide dos veces al día.....	111
Tabla 13. Comparación de la eficacia y seguridad en Atención primaria versus Especialista	115
Tabla 14. Seguridad y tolerabilidad de Exenetide y Liraglutide.....	118
Tabla 15. Tabla comparativa de eficacia entre Exenetide versus Liraglutide.....	121
Tabla 16. Comparación de Efectos adversos entre Exenetide versus Liraglutide	124
Tabla 17. Comparación de las características Farmacológicas de los Agonista de GLP-1	125

AGRADECIMIENTOS

Primeramente, debo agradecer a Dios por darme la oportunidad, privilegio, capacidad y entendimiento de estudiar lo que para mí es la mejor carrera del mundo. En lo personal, creo que Dios se lució conmigo en ese sentido, porque solo Él sabe de dónde me ha sacado, y todo lo que he tenido que pasar para que hoy esté cumpliendo este sueño.

Segundo a mi madre Sonia Valverde Solano, por todo el apoyo que me brindó en este proceso de casi 5 años, desde lo económico, moral hasta lo afectivo y sus oraciones. Hoy cumpla mi sueño, mamita; no sabes lo que significas para mí, mami; te amo con todo mi corazón y me siento orgulloso de ser tu hijo; eres la mejor.

También quiero agradecer a la persona que me dio el impulso más grande para empezar a estudiar, con quien, sin su regaño y sus oraciones, tal vez no hubiera llegado tan lejos, a mi Pastor Mauricio Morales Álvarez; él me hizo entender que Dios no quería que fuera un carnicero por el resto de mi vida, que había algo más para mí; siempre me vio como un profesional y que yo nací para cerrar muchas bocas.

También recuerdo con mucha nostalgia y cariño a mi madrina Julieta Valverde Badilla. No puedo pasar este momento sin recordarte, y pensar en lo bonito que sería, para mí, que estuvieras acá en este momento tan importante. A mi papá, German Soto Ruiz, también te recuerdo y me imagino rajándole a todo el mundo, como siempre. A ustedes dos les agradezco la inspiración.

A mi tía Giselle Valverde Solano, ¡qué persona más increíble eres, que gran corazón tienes, gracias por cada cosa que hiciste por mí!

A mis amigos de la Universidad, y ahora colegas, Óscar Madrigal, Felipe Mejías, Yohan Fallas, Frankie Fonseca, quienes fueron como hermanos para mí de otra mamá; extrañaré esos tiempos de compartir, salidas, madrugadas, fiestas, bromas, entre tantas cosas que hicimos, y

agradecer a la familia, en especial de mi amigo Adrián Guzmán, por abrimos las puertas de su casa y atendernos como si fuéramos uno más de esa familia de corazón; Dios los bendiga.

Además, agradecer a mi tutor Dr. Honorio Pérez por la paciencia, comprensión y dedicación en este largo proceso de tesis, el mejor profesor de Fisiología y Fisiopatología.

Por último, a mi novia Daniela Badilla Quesada, por soportar con mucha paciencia este proceso tan largo, pero siempre estuviste ahí con apoyo moral, cariño y palabras de aliento, para que yo hoy pudiera salir adelante, gracias por ser una gran mujer y por estar a mi lado siempre. ¡Te amo a ti y a Jimena!

DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico a mi Dios, por renovarme las fuerzas a diario para salir adelante, por brindarme la sabiduría para afrontar todos los retos que implicaron sacar adelante esta carrera universitaria, y permitirme llevar a cabo una de los mayores anhelos en mi vida.

También se la dedico a mi mamá, por el sacrificio que ha puesto para que hoy esté cumpliendo este sueño.

A mis hermanos, mi novia y mis seres queridos les dedico este triunfo. Sin el apoyo incondicional de cada uno de ellos, de seguro no lo hubiera logrado.

Por último, a todas esas personas que no creyeron en mí, hoy este triunfo se los dedico a todos ustedes.

RESUMEN

Por lo que respecta a la Diabetes Mellitus tipo 2, fue una patología descrita desde la Antigüedad como orina dulce, la cual es una enfermedad endocrino-metabólica, multifactorial, crónica, que se caracteriza por hiperglucemia no controlada, resultado de la pérdida de los efectos de la insulina, debido a alteraciones del páncreas o a alteraciones de los tejidos efectores, establecida por la Organización Mundial de la Salud como una pandemia, la cual se estima que afecta en promedio a unos 170 millones de personas en todo el mundo, con una tasa de mortalidad más elevada que la reportada por tumores malignos; así mismo, también esta enfermedad tiene grandes complicaciones, como dislipidemias, retinopatías, úlceras de pie diabético, nefropatías y, por último, cardiopatías, siendo esta la causa número uno de muertes entre los pacientes diabéticos.

Por lo expuesto anteriormente, se realizó una revisión bibliográfica, donde se tomaron en cuenta artículos publicados en los últimos diez años, que contuvieran información relacionada con los Análogos de GLP-1, un grupo de nuevos medicamentos antidiabéticos para tratar esta patología, con el objetivo de realizar una comparación entre dos medicamentos, de esta familia farmacológica, Byetta (Exenatide) y Victoza (Liraglutide), con los resultados obtenidos de cada uno de estos Análogos de GLP-1 mencionados, se busca identificar cuál de estos muestra una mayor eficacia y seguridad para tratar la Diabetes Mellitus tipo 2.

Con la información obtenida de los artículos revisados se pudo concluir que el medicamento más eficaz para tratar esta patología es Victoza (Liraglutide) debido a que reduce considerablemente los niveles de HbA1c, en monoterapia, así como en terapias combinadas con otros antidiabéticos orales. Por otra parte, también fue el más seguro, debido a que reduce más los perfiles lipídicos que Byetta (Exenatide), además de tener menores efectos secundarios, y cuenta con estudios de seguridad cardiovascular.

Palabras clave: Diabetes Mellitus, HbA1c, Byetta (Exenatide), Victoza (Liraglutide).

ABSTRACT

What refers to Diabetes Mellitus type 2 was a pathology described since antiquity as sweet urine, which is a metabolic endocrine, multifactorial, chronic disease, characterized by uncontrolled hyperglycemia, resulting from the loss of the effects of insulin, due to alterations of the pancreas or alterations of effective tissues, to the World Health Organization as a pandemic, which is estimated at an average of about 170 million people worldwide, with a higher interest rate Diseases related to malignant diseases, retinopathies, diabetic foot ulcers, nephropathies and ultimately heart disease are the cause of the number of deaths among diabetic patients.

Based on the foregoing, a literature review was carried out that took into account articles published in the last ten years that contained information related to the GLP-1 analogues, a group of new antidiabetic drugs to treat this pathology, with the aim of make a comparison between two drugs, from this pharmacological family, Byetta (Exenatide) and Victoza (Liraglutide), with the results obtained from each of these mentioned GLP-1 analogues, we seek to identify which of these shows greater efficacy and safety to treat type 2 diabetes mellitus.

With the information obtained from the reviewed articles it was concluded that the most effective drug to treat this condition is Victoza (Liraglutide) because it considerably reduces the levels of HbA1c, in monotherapy, as well as in combination therapies with other oral antidiabetic drugs, on the other hand part, it was also the safest because it reduces more lipid profiles than Byetta (Exenatide), in addition to having fewer side effects and has cardiovascular safety studies.

Key words: Diabetes Mellitus, HbA1c, Byetta (Exenatide), Victoza (Liraglutide).

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

La patología de la Diabetes Mellitus es una enfermedad muy común en la actualidad. Según datos de la Organización Mundial de la Salud [OMS] (2005), se estima que afecta a unos 170 millones de habitantes en el mundo y, según sus predicciones, se aprecia que esta cifra se pueda triplicar para el 2030. Con estos números se contempla que se disparen las complicaciones, las cuales son extremadamente graves para la salud; el impacto de esta enfermedad repercute directamente en lo económico. Se menciona, en su artículo, que un país con altos ingresos tiene un gasto por solo una complicación, como lo es el pie diabético, que absorbe entre el 15-25% de sus recursos invertidos para atender a estos pacientes. (p. 1).

Conviene subrayar que una “Encuesta multinacional de diabetes mellitus, hipertensión arterial y factores de riesgo asociados área metropolitana, San José, 2004”, en la cual exponen que realizaron visita domiciliaria, a una muestra de población de 2400 personas de 20 años y más, determinando así, por grupos de edades, que la prevalencia de Diabetes fue la siguiente: de los 20 a los 39 años del 2.8%, de 40 a 64 años un 11% en el grupo, y en las personas mayores de 65 años la prevalencia alcanzó un 22.4%, y tan solo el 1.9% de la población estudiada desconocía ser diabética. (pp. 1-10).

Por otra parte, la guía de atención de las personas diabéticas de la Caja Costarricense del Seguro Social [CCSS] (2007) estima que, a nivel occidental, la prevalencia de la patología es del 2 al 6% de la población, y que a nivel mundial un 50% de los casos podrían permanecer sin diagnosticar; indica que por cada persona que conoce su patología hay una que la desconoce, hasta que esa persona acude a un centro médico por presentar alguna complicación; en Costa Rica mencionan que existe un 5% de prevalencia para programaciones de atención. (pp. 15-25).

Así mismo la hiperglucemia crónica se ha asociado con el daño del endotelio, quien es el órgano diana por excelencia, induciendo cambios estructurales y funcionales en diversos órganos y sistemas, entre los más frecuentes la oftalmológica, renal, neurológica y el sistema cardiovascular. La diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo, una patología que afecta las arterias coronarias, influyente en la enfermedad vascular periférica e insuficiencia cardiaca congestiva y es la principal causa de muerte para los pacientes. (González, W., 2015, p. 2).

A su vez, a nivel mundial, se encuentran muchas alternativas como tratamiento de esta patología; entre ellas se encuentran diversas monoterapias, así como terapias combinadas. Sin embargo, la mejor elección en el tratamiento es definida por un buen abordaje; ahora bien, se deben tomar en cuenta diversos factores, como lo son la aceptación del medicamento o terapia empleada, seguridad, tolerancia, efectividad, reacciones adversas peligrosas, posología; todos estos factores son determinantes a la hora de prescribir; no obstante, la familia de medicamentos hipoglucemiantes es muy extensa, por lo cual, dentro de un mismo grupo de medicamentos, se encuentran análogos, que tienen variantes químicas, que cambian la estructura de la molécula, y estas a su vez modifican la eficacia, seguridad, tolerancia, reacciones adversas.

Por lo cual, es indispensable que el equipo de trabajo interdisciplinario de salud entienda sobre las fortalezas de cada medicamento, además de las desventajas, para, con esto, ponerlo en práctica en los diferentes campos de la misma; en industria para la elaboración de medicamentos eficaces como seguros que sean competitivos; a nivel de visita médica, que sean conocidas, por el profesional, cuáles son las ventajas y desventajas del producto que comercializa, pues el médico necesita reconocer la mejor opción en el mercado; con esto puede dar una mejor prescripción, y en farmacia hospitalaria y de comunidad está al tanto de los efectos adversos.

Por lo expuesto anteriormente, la investigación presenta como principal interrogante: ¿Qué tipo de incretina entre Byetta y Victoza es la más segura y eficaz en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 a nivel internacional?

Objetivo general:

- Analizar la eficacia y seguridad de Byetta versus Victoza en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a nivel internacional.

Objetivos específicos

1. Determinar la eficacia de Byetta y Victoza en pacientes con diabetes mellitus tipo 2
2. Explicar la seguridad de Byetta y Victoza en pacientes con diabetes mellitus tipo 2
3. Comparar la seguridad y la eficacia de Byetta versus Victoza en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Justificación

Con respecto a la diabetes mellitus tipo 2, es una enfermedad crónica; su aparición típica suele ser en la edad adulta. Sin embargo, se ha visto que en los últimos años hay un cambio en cuanto a la edad de aparición, aumentando de manera exponencial y alarmante. Los desórdenes en la nutrición y la salud pública han influido enormemente; se ha reconocido como un problema mundial de múltiples factores genéticos, ambientales, sociales y demográficos, con un papel sobresaliente los antecedentes familiares de diabetes, vida sedentaria, falta de ejercicio, falta de medios y educación necesaria para tener una dieta balanceada y sana, se suman para ser causantes de esta nueva epidemia. (Clark's, Oviedo, 2017, p. 11).

Así mismo, por lo que se refiere a la Diabetes mellitus, es una patología que se describe desde la Antigüedad. Aunque la medicina ha avanzado grandemente en cuanto a tratamientos para abordarla, hoy en día sigue siendo una de las patologías que más afecta a nivel mundial, por ser multifactorial, debido a que la tendencia es que más personas lleguen a padecerla, pues se estima que a nivel mundial tiene una prevalencia del 7%; en Costa Rica, en el 2014, había 305.700 adultos, entre los 20-79 años, que padecían esta enfermedad. (Reyes et al., 2001, p. 10).

De igual manera, si bien las patologías metabólicas son de inicio insidioso, en el cual no se diagnostican de manera rápida, existen sujetos en los que el diagnóstico se realiza cuando ya se

presenta alguna complicación propia de la enfermedad. En el caso de que el diagnóstico es oportuno, los pacientes no son abordados de manera correcta, en cuanto a las implicaciones de su condición, generando fallas en el control del metabolismo y en el tratamiento recibido. Este desbalance es un escenario propicio para el desarrollo de complicaciones en diferentes órganos. (Torres, 2013, p. 26).

En cuanto a esta patología, cabe resaltar que es una enfermedad crónica que se identifica por hiperglucemia prolongada, siendo la diabetes mellitus tipo 2 la más común. Esta enfermedad ocupó, en el 2000, el tercer lugar de causa de mortalidad, pero posteriormente, tan solo cuatro años después, quedó en segundo lugar, superando a los tumores malignos, que quedaron relegados al tercer lugar, lo cual muestra la severidad de esta patología y lo agresiva que es; por lo tanto, le fue otorgado actualmente el término de una dimensión “epidemiológica” según el Ministerio de Salud de España. (Martínez, 2014-2015, p. 4).

Así mismo, la diabetes mellitus representa un grave problema de salud pública, que traspasa fronteras, debido a que su incidencia oscila entre el 1-2% de la población mundial. El tipo más frecuente es la diabetes no insulino dependiente o tipo 2. Por otra parte, en el 2010 fue la segunda causa de muerte en mujeres y varones en México: en ese año se registraron 592,018 actas de defunciones, cuyas causas principales fueron las enfermedades del corazón, con un registro de (105,144), la diabetes mellitus que quedó en segundo lugar con (82,964) y los tumores malignos (70,240). (Cervantes & Presno, 2013, p. 99).

Hay que mencionar, además, que la falta de adherencia al tratamiento farmacológico es una problemática relevante en la práctica clínica, especialmente en patologías crónicas como Diabetes Mellitus. Se estima que entre el 20 al 50% de los pacientes no continúan con el régimen de tratamiento. La mala adherencia terapéutica es un fenómeno multidimensional, que es causante de graves complicaciones de salud y aumento de la mortalidad; esta podría deberse a tratamientos complejos, así como falta de información, o que sea incomprensible o confusa, y que juega un importante muy importante. (González, W., 2015, p. 3).

Por su parte, Connor, J. et al. (2014), citados por González, W. (2015) mencionan que, en Alemania, la falta de adherencia al tratamiento de fármacos hipoglucemiantes, fue en una población de 2378 personas adultas diabéticas, en un 89,3% de falta de apego a los mismos, en el cual el 87,4% se sometió a una intervención, la cual no dio mejoría significativa en la adherencia a terapia medicamentosa. (p. 4).

Además, Baylon, Barriga & Litwak (2010) describen que los hipoglucemiantes orales y las insulinas utilizadas hasta el día de hoy, para la enfermedad de diabetes mellitus tipo 2, no logran detener el avance degenerativo en la función de la célula Beta del páncreas, una de las causas principales de esta patología; por lo tanto, la búsqueda de nuevas alternativas de tratamiento, que permitan de una manera segura, eficaz, la degeneración de estas células, representa gran interés para la ciencia médica, como para todo el equipo interdisciplinario de la salud. (p. 40.)

Así mismo, un individuo que presente esta enfermedad posee un riesgo muy elevado de sufrir otras complicaciones, como enfermedades cardiovasculares, causa principal de mortalidad y morbilidad en los países desarrollados; también, se toman en cuenta otros factores, como lo son el estilo de vida sedentario actual, han transformado lo que antiguamente se consideraba un mecanismo ventajoso fisiológico de almacenamiento de energía, en un elemento perjudicial, que posiblemente sea el responsable del aumento exponencial de la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes. (Martínez, 2014-2015, p. 4).

De igual manera, los sujetos con esta enfermedad de diabetes mellitus deben estar conscientes de que están expuestos a desarrollar complicaciones cardiovasculares, como aumento el riesgo de sufrir cardiopatías y accidente vascular cerebral (AVC), con base en un estudio realizado en varios países, donde un 50% de los pacientes diabéticos mueren de enfermedad cardiovascular, principalmente cardiopatía y AVC. (Quesada, S, 2016, p. 12).

Así mismo, lo mencionan Kao & Sabin, citados por Clark's et al. (2017), donde destacan la adecuada revisión sobre los factores sociodemográficos, ambientales y genéticos que influyen en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 a edades prematuras, para prevenir futuros

padecimientos y sus consecuentes complicaciones en este grupo etario; además, se considera que los adolescentes con diabetes mellitus tipo 2 tienen una esperanza de vida 15 años menor que un adolescente no diabético, por lo que es considerada un importante problema a nivel mundial en salud, el cual no se debe tomar a la ligera por las autoridades de salud. (p. 12).

A nivel nacional no existe registro sobre la prevalencia de las complicaciones de la diabetes, es por esta razón que se decide emprender este estudio para poder conocer el comportamiento de estas en la población adulta mayor, que como ya se mencionó anteriormente son en los que se concentran la mayoría de los casos. Si bien el estudio podría ser de mayor cobertura el tiempo y los recursos para desarrollarla serían mayores. (Torres, 2013, p. 27).

Esta investigación será útil, ya que aportará información relevante en cuanto al uso análogo de incretinas; en el presente trabajo se abordarán todas las bondades de este grupo de medicamentos, como lo son Byetta y Victoza, en el cual se comparan eficacia, seguridad, tolerabilidad, efectos secundarios, reacciones adversas, por lo cual esta información será valiosa para médicos, para que puedan optar por una mejor prescripción segura y responsable para el paciente; aportará información necesaria para los visitadores médicos, ya que tendrán un mejor panorama de los productos que pueda tener su empresa, y a nivel farmacéutico de comunidad u hospitalario conocerán de los efectos; por lo tanto, habrá un mejor abordaje, y a nivel industrial una posible alternativa de comercialización de productos eficaces.

Antecedentes

La información recopilada en el siguiente apartado fue tomada de artículos y revistas científicas, proporcionados por la Biblioteca Nacional BINASS, la biblioteca virtual de la Universidad Internacional de las Américas; además, fue adquirida de herramientas digitales, tesis y artículos internacionales, lo cual permitió determinar el contexto actual sobre la información en torno a la patología de diabetes mellitus tipo 2, y de Byetta y Victoza.

Historia

En cuanto a la Diabetes Mellitus, Sánchez, G. (2007) destaca que fue descrita por primera vez a causa de sus efectos por un médico griego, llamado Areteo de Capadocia, quien estudió en Alejandría y fue residente en Roma; él relata muchas enfermedades clásicas de la época, como la tuberculosis, difteria, epilepsia y diabetes, mencionando que la última es una patología fría, húmeda en la carne y que los músculos se funden para convertirse en orina. Poco tiempo después le dio el nombre de “Diabetes”, que en griego significa “Sifón”, refiriéndose a los síntomas más llamativos de esta enfermedad, por la exagerada emisión de orina, ya que el agua entraba y salía sin quedarse en el individuo. (p. 74).

Así mismo, Paracelso, en 1541, manifestó que la orina de los diabéticos podía contener una sustancia anormal, por lo que sugirió evaporar los orines y analizar los residuos que permanecían, notando una sustancia de color blanco, pensando que se trataba de sal, y sospechando de la diabetes como una enfermedad de los riñones, provocada por la poliuria y la sed.

Por lo que se refiere a Diabetes Mellitus, en el siglo XXI, sobre los análogos de GLP-1, Domínguez, S. (2017) plantea que, en el 2000, Fronzo describió que era necesario conocer los complejos mecanismos patogénicos de la DM2 para entender el mecanismo de acción de las incretinas, Manifestando que las alteraciones de los órganos involucrados en la reducción del efecto de las incretinas intestinales, se debía al incremento 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. Este mayor conocimiento de la fisiopatológico de la enfermedad dio origen al desarrollo de nuevos fármacos, para tratar la Diabetes Mellitus con novedosos mecanismos de acción. (pp. 2-3).

Hay que mencionar que los fármacos, con efecto incretina, se dividen en agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR-GLP1), introducidos para el uso clínico en el 2005, entre los que podemos destacar a Exenatide, en dos presentaciones (de acción corta y acción larga),

Liraglutide, Lixinitide, entre otros, y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP4), disponibles desde el 2006, entre los que destacan Sitagliptina, Saxagliptina y Linagliptina.

Internacional

En relación con la patología de diabetes mellitus, es un problema de salud mundial. La principal causa de muerte entre los pacientes que presentan esta patología es la de cardiopatías isquémicas. La prevalencia de esta patología se está incrementando a nivel mundial, y se estima que en Latinoamérica el incremento será mayor que en otras partes del mundo. (Reyes et al., 2001, p.10)

Hay que mencionar, además, que existe un vertiginoso incremento del número de personas con diabetes a escala internacional. En los inicios del presente siglo XXI, las cifras se estimaban que eran de 150 millones de personas diabéticas, una verdadera pandemia; en el 2010 la cifra aumentó a 225-230 millones, e incluso se espera que afecte aproximadamente 380 millones para el 2025, y alcance la cifra de 438 millones para el 2030; se estima un incremento mayor en la población de 45 a 64 años en los países tercermundistas. La diabetes mellitus de tipo 2 se diagnostica en 85-95% de todos los que la padecen, con un porcentaje más elevado en regiones menos desarrolladas (1 de cada 14 adultos tendrá diabetes mellitus). (Sáname, Alvarez, Figueredo, Estupiñán & Rizo, 2016, p. 100).

Así mismo, en el 2001, en Latinoamérica, que incluye a 21 países con casi 500 millones de habitantes, para esta época se encontraban 15 millones de personas con la enfermedad, y esta cifra se estima que aumentaría a unos 20 millones en los próximos 10 años, una cifra alarmante. Este comportamiento epidemiológico se debe a distintos factores, entre lo que destacan la raza, el cambio en los hábitos de vida, el envejecimiento de la población. En cuanto a la población de Latinoamérica, se puede decir que es mestiza (excepto Argentina y Uruguay), donde el 40% de los habitantes son indígenas, donde diversos estudios han demostrado la alta incidencia de estas personas en desarrollar la patología. (Flores, A., 2008, p. 18).

Así mismo, en un estudio realizado en el área metropolitana, en el Medio Oeste de Estados Unidos, destaca que el 69% de los niños con diabetes mellitus tipo 2 de esta población fueron de raza negra. Además, cabe destacar que, en un estudio realizado en niños mexicano-americanos con diabetes mellitus tipo 2, el 80% tuvo al menos un pariente directo con la enfermedad, lo cual incrementaría los riesgos que estos sujetos, en su adultez, desarrollen la enfermedad. (Clark's et al., 2017, p. 16).

De igual manera, en México se realizó una investigación de diabetes mellitus, en la cual se evaluaba el costo que genera esta patología, junto con sus complicaciones. hallando que se presentó un incremento significativo de prevalencia, repercutiendo directamente en los costos, la atención ambulatoria, los cuales representan 717 millones de dólares anuales, mientras que la atención hospitalaria se estima podría rondar los 223 millones de dólares; así mismo, las complicaciones que desarrollan generan gastos que se distribuyen de la siguiente manera: retinopatía por 10 millones, enfermedad cardiovascular por 12 millones, nefropatías por 81 millones, neuropatías y enfermedad vascular periférica, ambos por 2 millones. (Barquera, Campos, Aguilar, López, Arredondo & Dommarco, 2013, pp. 1-6).

Por su parte, la incidencia anual de esta patología en Europa, según los últimos estudios realizados en ese continente, menciona que entre 1,2 y 4,1 de casos por cada 1000 son por esta enfermedad. Entre los factores que aumentan el riesgo de esta población a padecer esta enfermedad se encuentran la edad, la existencia previa de tolerancia anormal a la glucosa (TAG), la glucosa basal, la existencia de antecedentes familiares de diabetes y la obesidad, que incrementan la incidencia de la patología. En una revisión de diversos estudios en España, en los años noventa, la prevalencia de DM2 se situaba entre el 5,5 y el 18,7%. Por grupos de edad, se estima en un 6,2% para los individuos de 30-65 años, y del 10% para los de 30-89 años. (González et al., 2008, p. 4).

Simultáneamente, los costos sanitarios de atender a los pacientes diagnosticados con DM2 fueron cuantificados en Europa por un estudio denominado "CODE-2", el cual se desarrolló a partir de una muestra de 1.004 sujetos, estimando que el costo anual por paciente es de 1.304 euros, lo que venía a significar un coste anual total estimado de 1.959,3 millones de euros. En su

mayoría, los gastos corresponden a los fármacos (un 42,4%, incluyendo antidiabéticos orales, insulinas y otros fármacos), seguidos de los gastos de hospitalización (32%) y de la atención ambulatoria (25,6%).

Hay que mencionar, además, que Candelaria, Cruz, Rieumont & Acosta, citados por Quesada, S. (2016), según un estudio realizado en Framingham, determinaron que el riesgo relativo de sufrir un infarto agudo al miocardio, en promedio, es del 50% más alto en hombres con diabetes mellitus y del 150% en mujeres con esta patología, en comparación con una población sin alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado. (p. 14).

A su vez, durante el periodo de 1976 a 1980, la incidencia anual de diabetes mellitus tipo 2 en estudiantes de secundaria, en Tokio, se vio aumentada en edades de 7 a 12 (de 1981 a 1985) y hasta 14 (1991-1995), incrementando los casos por cada 100,000 niños entre 15 y 19 años de edad. El aumento de la prevalencia de sobrepeso en niños, estimado actualmente en el 25%, tiene una función decisiva en el reciente incremento de diabetes mellitus tipo 2 en la población pediátrica mundial. (Clark's et al., 2017, p. 15).

De igual manera, en una investigación realizada en el Servicio de Nefrología del Hospital de la Amistad de China y Japón entre el 2003 y el 2011, tras el análisis de biopsias, se obtuvo que el 7,8% de los pacientes presentaban la nefropatía diabética. Estos pacientes presentaban características clínicas de la enfermedad y complicación de nefropatía diabética, incluyendo una alta prevalencia de la retinopatía diabética (89,5%), una larga duración de la diabetes, el incremento de grosor de la membrana basal glomerular y la expansión. La nefropatía por inmunoglobulina A (IgA) fue indiscutible en 10 de los 19 pacientes (52,6%), las lesiones túbulo-intersticiales fueron encontradas en cuatro pacientes (21,1%), glomerulonefritis membrano-proliferativa en tres pacientes (15,8%) y la nefropatía membranosa en dos pacientes (10,5%). (Torres, 2013, p. 19).

Así mismo, los anteriores datos le permitieron, al grupo de investigadores, concluir que aproximadamente el 8% de los pacientes chinos con diabetes tipo 2 pueden tener la probabilidad de desarrollar nefropatía diabética y no diabética de manera simultánea. El diagnóstico

histológico más acostumbrado en esta serie de exámenes fue la nefropatía por IgA. (Zhuo, Guming, Wenge, Jianhua & Wenwen, 2013).

Con respecto a la prevalencia de los factores de riesgo asociados de la neuropatía diabética periférica en Hamedan, Irán, se determinó, por medio de una escala, que esta población tiene un índice de prevalencia de neuropatía diabética periférica del 45,7%; así mismo, la prevalencia en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 fue del 21,5%; mientras tanto, en los sujetos que presentaban diabetes mellitus tipo 2 fue del 49,3%. La determinación de resultados les permitió, a los investigadores, concluir que la prevalencia de la neuropatía diabética periférica es relativamente elevada en la población de Hamedan, Irán. (Kiani, Moghimbeigi, Azizkhani & Kosarifard, 2013, p. 170).

Por otra parte, Zúñiga, Alderete, Rosas, Granel, García, Hernández, González, Mendoza & Violante (2011) describen la patología de diabetes mellitus tipo 2 como una pandemia con una alta morbi-mortalidad, la cual conlleva consigo una gran carga económica, tanto para instituciones de salud como para la economía en sí de un país, debido a los efectos colaterales tanto dentro de hospitales como fuera de ellos, que provocan en las personas con sobrepeso, obesidad, con síndromes metabólicos importantes; ellos describen que es algo que afecta a nivel mundial, y que no se queda solo en el lugar de estudio de trabajo. (pp. 141-159).

Además, Durán, Rivera, Gallos (2001) indican que la diabetes mellitus es una enfermedad genética la cual provoca alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, proteínas, grasas, y una deficiencia en la secreción de las células Beta del páncreas en la producción de insulina o resistencia a la misma, en este estudio se muestra que un porcentaje alto de diabéticos no se apegan al tratamiento lo que puede llevar a que se den complicaciones o mala terapéutica. (pp. 233-236).

De igual manera, la diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica, de alta incidencia, la cual está muy relacionada con anomalías metabólicas, como complicaciones micro y macro vasculares. En este estudio se evaluaron las diferentes posologías in vivo que pueden tener los dos fármacos de interés para el presente trabajo, principalmente analizándose tanto los efectos

positivos como negativos que puedan tener a nivel cardiovascular; el estudio también valoró los siguientes aspectos: la administración, la farmacocinética, el aclaramiento, para así analizar su eficacia en la terapéutica de análogos de GLP-1. (Buse, Rosenstock, Sesti, Schmidt, Montanya, Brett, Zychma & Blonde, 2009, p. 39).

A su vez, Alpízar & Valenciano (2017) mencionan que tan solo en el continente americano, en el 2000, la cifra de personas que padecían la enfermedad ascendía a 35 millones, de los cuales el 54% de ellos pertenecían a Latinoamérica y el Caribe, con una proyección que podría ascender hasta los 64 millones de personas enfermas para el 2025; estas cifras pueden aumentar, debido a factores como lo son el sedentarismo, sobrepeso, malos hábitos alimenticios; estos datos son alarmantes, ya que esta patología se comporta de manera exponencial, la cual genera un gran gasto para las instituciones de salud. (pp. 22-23).

Habría que decir, también, que en las últimas décadas, en los Estados Unidos, las tasas de obesidad se han disparado, lo cual trae consigo riesgos a la salud, como lo son enfermedades cardiacas como hipertensión, problemas cardiovasculares, diabetes mellitus, enfermedades de la vesícula, problemas respiratorios, entre otras, por lo cual su estudio consistió en suministrar análogos de GLP-1, como liraglutide a diferentes dosificaciones e intervalos al día, y con esto comprobar qué tan eficaces son para la pérdida de peso. (Ottney, 2013, pp. 2097-2103).

En cuanto a la Asociación Americana de Diabetes [ADA] (2019), recomienda que el tratamiento efectivo, para la patología de diabetes mellitus tipo 2, debe ser personalizado para cada paciente, así como el tratamiento que se le vaya a suministrar. Según datos de la Guía, menciona que entre 1999-2002 muestra, a nivel de porcentaje, que el número de personas con la enfermedad ha bajado de un 7,6% al 7,2%, lo cual ha repercutido directamente en mejoras a nivel cardiovascular, las que se ven reflejadas en menos procesos micro-cardiovasculares en etapa terminal. (pp. 8-9).

Algo semejante ocurre con Jing, Chen, Dong, Han, Zhao, Wang, Gao, Li, Cui, Lui & Ma (2018), quienes indican, tomando datos de la [OMS], que un 90% de todos los diabéticos en el mundo poseen el tipo 2, el cual está asociado directamente tanto con el estilo de vida de las

personas, como con su calidad de vida; en su artículo se determinó el estilo de vida de la población china, denotando que los pacientes, que presentaban un peor estilo de vida, tenían peores complicaciones en cuanto a la evolución de su enfermedad, que los que tuvieron una mejor calidad de vida, y las complicaciones más importante que presentaron estos pacientes fueron las micro-vasculares. (pp. 5-14).

Así mismo la situación epidemiológica de la diabetes mellitus tipo 2 en España ha sido revisada recientemente en el documento Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud, del Ministerio de Sanidad y Consumo. De acuerdo a dicho informe, la prevalencia de la DM 2 está en torno al 6,5% en la población entre 30 y 65 años, si bien puede variar entre el 6% y el 12% en función de los distintos estudios, poblaciones y métodos utilizados para el diagnóstico. (Guía práctica clínica sobre diabetes mellitus tipo, 2008, p. 35).

Freitas, R. et al. (2011), citados por González, W. (2015), destacan los factores implicados en la no adhesión de los pacientes en Brasil a la terapia farmacológica. En su estudio se valoraron 377 pacientes con DM 2, y el 69,5% eran mujeres. La edad promedio de los pacientes fue 62,7 años; el apego farmacológico fue mayor en mujeres (14.7%), mientras que en hombres fue del 11.5%, mostrándose un menor apego medicamentoso en quienes conocían sobre el tratamiento farmacológico (14.0%); por su parte, los pacientes que no tenían conocimiento fueron del 12.3%. (p. 9).

Nacionales

Con respecto a la diabetes mellitus tipo 2, está surgiendo en forma de epidemia en la mayoría de países en el mundo, sobre todo en los países tercermundistas como Costa Rica, que no escapa de esta situación, y la predisposición es seguir el patrón de los países del primer mundo, donde la obesidad afecta a cerca del 60% de la población. En cuanto al perfil epidemiológico costarricense, han variado en las últimas décadas las enfermedades infectocontagiosas, predominantemente a un perfil donde las enfermedades crónicas son las más

prevalentes; se estima que la prevalencia es del 5% y el 6% de la población mayor de 20 años, que tiene Diabetes Mellitus tipo 2. (Cedeño, Alfaro & Sánchez, 2009, p. 331).

Así mismo, en 1998, la Caja Costarricense del Seguro Social [CCSS], la cual cubre, a nivel de salud del país, a un 95% de la población, indica que se atendían para esa época poco menos de 66.000 personas con diabetes mellitus, a quienes suplía con tratamiento farmacológico de antidiabéticos orales e inyecciones de insulina. Sin embargo, estos datos hacen suponer que un porcentaje importante de diabéticos del país no está bajo control médico, o desconoce que padece esta enfermedad; esto no solo sucede aquí, sino que se estima que, en los Estados Unidos y Canadá, por cada paciente diagnosticado con esta enfermedad, uno la desconoce. (Cedeño et al., 2009, p. 331).

En relación con la información nacional, Arguedas & Hasbun-Fernández (2009) denotan, en su artículo, que la obesidad es una de las causas más importantes para desarrollar diabetes mellitus tipo 2. Una de las últimas encuestas, realizada en Costa Rica, sobre nutrición, en el 2009, muestra que la edad de diagnóstico de la enfermedad en jóvenes en el país es de 13,5 años, los cuales presentaban una hemoglobina glicosilada entre 8,75%, un índice de masa corporal de 28,1, y que un 37,5% de los jóvenes encuestados ya seguían una pauta medicamentosa con insulina, como parte del abordaje a su enfermedad. (pp. 40-44).

Por otra parte, Alpízar et al. (2017), en su investigación, realizaron un estudio retrospectivo sobre las personas que padecen diabetes tipo 1 y 2 en el país, tomando como población a las personas reportadas por el Ministerio de Salud, cifra obtenida de 35 mil personas; el estudio mostró que por cada 3 mujeres que padecen la enfermedad, tan solo un hombre la manifiesta, manteniéndose esta tendencia por cuatro años consecutivos analizados en el estudio; además, que la prevalencia de la patología pasó de 0,18% en el 2012 a 0,19% en el 2015, afectando a más estratos productivos a partir de una edad de 40 años. (pp. 212-214).

Con respecto a Jiménez & Meza (2017), indican, en su tesis, que la mayoría de jóvenes que desarrollan la patología de diabetes mellitus tipo 2 lo hacen en la pubertad, entre los 10 y los 15 años de edad; se menciona que la sensibilidad a la insulina está disminuida en un 30% en

adolescentes, los cuales se pueden ver favorecidos por los cambios hormonales que presentan en la pubertad o en edades cercanas a estas, además de exteriorizar que la enfermedad se desarrolla más en mujeres, debido a otras causas ajenas a la patología, como lo es el Síndrome de ovario poliquístico y su relación con el desarrollo a la resistencia a la insulina. (pp. 14-15).

Cabe subrayar que la prevalencia de la Diabetes Mellitus, a nivel mundial, tiene una gran variabilidad, tomándose en cuenta la etnia; esto podría verse reflejado en la tasa de pacientes que presentan la enfermedad, la cual pasa del 2% en una región hasta un 50% en otra, y podría repercutir en los costos hospitalarios de diferentes regiones. En Costa Rica, la tasa de consultas de sus hospitales ha aumentado, ocupando el cuarto lugar de consulta externa, así como de los egresos. No obstante, no se cuenta con datos reales de la prevalencia en el país, sino que solo se cuenta con registros indirectos de los egresos hospitalarios que les produce la patología por gasto de insumos. (Murray & Juan, 2008, pp. 29-30).

Por otra parte, Alude, Díaz & Fajardo (2002) dicen que, en 1999, los gastos reportados por la Caja del Seguro Social, por el tratamiento de esta enfermedad, por concepto de compra de insulina, representaron un 2,56% de su capital para compra de medicamentos; por concepto de internamientos presentó un gasto de 550 640 colones promedio por paciente. Entre esto, también presentó un 3,57% de sus consultas ambulatorias, por lo cual, para esa época, la CCSS decidió tomar en cuenta un plan epidemiológico para el seguimiento de enfermedades crónicas, con el fin de satisfacer la integridad y la atención personalizada. (pp. 7-8).

También lo muestran Alpízar et al., (2017), que la tasa de distribución de la enfermedad se presenta a lo largo y ancho del país, por lo que destaca que, en el periodo de estudio, la provincia de Cartago es la de más incidencia, con 568,07 personas reportadas con la enfermedad, 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. En cuanto a la edad de las personas con la enfermedad, en su estudio muestran que, a partir de los 30 a 35 años, el crecimiento tiende a ser exponencial, por lo cual, en el 2015, se mostró que la incidencia más significativa se presentó en un grupo de 45 a 49 años de edad, con una tasa de 1347 personas (p. 215).

Es necesario recalcar que la guía de manejo de diabetes de la CCSS, para el tratamiento de la enfermedad crónica DM tipo 2, menciona que la terapéutica de esta patología no debe venir a saturar al paciente; tampoco produciendo una sensación paralizante o pérdida del control, en el cual se trabaja la parte emocional del paciente, para que logre afrontar activamente el proceso de la enfermedad, así como la adherencia a la farmacoterapia, se le educa y orienta sobre la enfermedad, se procura que tenga un equilibrio metabólico bueno; esto quiere decir cambio de estilos de vida y alimentación, como apego a la farmacoterapia, para prolongar su bienestar. (p. 29).

Por otra parte, en el 2003 se realizó un estudio de la prevalencia de Diabetes mellitus tipo 2, en la población de San Rafael de Heredia. La muestra tomada contempló a 281 personas (un 52, 7% de mujeres), con una edad media promedio de 38 años y un índice de masa corporal (IMC), el cual oscilaba en el 26,6. La incidencia de la enfermedad recabada por la glucemia en ayunas fue del 6,4%, además de que un 3,6% presentaba valores de glucemia como prediabéticos, definido por una glucemia en ayunas entre 110-125 mg/dL. En el grupo de sujetos diabéticos, la prevalencia de obesidad fue del 73%, considerando que su índice de masa corporal superaba los 27, mientras que el grupo de no diabéticos fue del 40%. (Reyes et al., 2001, p. 10).

Hay que anotar, además, que Hasbum-Fernández (2003), citado por Matarrita et al., (2015), menciona solo hay un estudio publicado acerca de la incidencia de DM2 en Costa Rica. El estudio se realizó entre el 2000 y el 2004, incluyendo a una población de 7.039 individuos, todos mayores de edad, dando como resultado una incidencia en los 4 años de estudio del 4,77%, con una tasa de 1,62 casos por cada 100 personas al año. En relación con los factores de riesgo para el desarrollo de DM2, se indica que, de una prevalencia del 67,3% de dislipidemias, un 34,8% tenía antecedentes familiares con diabetes mellitus y un 19,7% hipertensión. (p. 25).

Así mismo cabe destacar que en la Universidad Internacional de las Américas [UIA], se realizó una investigación sobre las complicaciones microvasculares de la Diabetes Mellitus tipo 2 en los adultos mayores que se encuentran ingresados en el Hogar Carlos María Ulloa ubicado en Goicoechea, San José Costa Rica, de junio a

setiembre de 2013, el cual tuvo como objetivo determinar la prevalencia de las complicaciones microvasculares que desarrollaron los adultos mayores portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 en el Hogar Carlos María Ulloa, y obtuvo como conclusión que el 88.89% de los pacientes diabéticos se le diagnosticó alguna complicación microvascular. (Torres, J., 2013, pp. 8-10).

Por otra parte, una de las complicaciones de esta enfermedad es la de las nefropatías diabéticas, que afecta a alrededor del 40% de los pacientes diabéticos tipo 2, y es la primera causa de enfermedad renal en pacientes que inician tratamiento renal sustitutivo. El identificar su prevalencia es fundamental para planificar los servicios de salud, y evaluar su calidad. La investigación realizada por A. Lacle-Murray & J. Valero centró su objetivo en conocer la prevalencia de la nefropatía diabética, y de sus factores de riesgo, en una cohorte de diabéticos tipo 2, de una comunidad urbano-marginal de la Meseta Central de Costa Rica.

Así mismo, se tomó una muestra de 572 diabéticos del Área 3 de Desamparados, incluyendo los siguientes datos: sociodemográficos, control metabólico, comorbilidad y complicaciones microvasculares. El sesgo se caracterizó por ser predominante por mujeres (63.8%), con una edad media del 58.5%, de baja escolaridad y de ingresos medio y bajo. Se presentó una alta prevalencia de hipertensión arterial (53.2%), obesidad (78.5%), dislipidemia (41.5%), Diabetes mellitus con 61%, desarrollada antes de los 60 años, y tenía como promedio 8 años de evolución. Las prevalencias fueron retinopatía (19.6%), neuropatía (30.6%) y nefropatía en un 33.6%: microproteinuria (24,8%), macroproteinuria (7%), síndrome nefrótico (1.4%) e insuficiencia renal crónica (7,1%). No hubo diferencia por sexo, y la hemoglobina glicosilada fue elevada > 8%.

De igual manera, las retinopatías son unas de las complicaciones más importantes de la diabetes mellitus tipo 2, en la cual, una evaluación oftalmológica temprana y oportuna de los pacientes con esta patología es imprescindible, con el fin de instaurar rápida y efectivamente los controles y tratamientos adecuados, que garanticen la minimización de la progresión y prolongación en el tiempo de aparición de la enfermedad, maximizando la salud visual de los pacientes. (Viquez, M, 2011, pp. 71-74).

Se hizo una búsqueda exhaustiva en la Biblioteca Nacional, BINNAS y bases de datos, y no se encontró nada de información relevante respecto al tema de los análogos de GLP-1.

Proyecciones

Con este trabajo de investigación se pretende dotar de información necesaria, a médicos y farmacéuticos, que desempeñan labores en hospitales públicos y a nivel privado, así como labores en industria de producción de medicamentos, específicamente en visita médica, brindando información relevante sobre la comparación de dos medicamentos hipoglucemiantes, Byetta y Victoza, sobre el abordaje de la patología de diabetes mellitus tipo 2 a nivel internacional, con el cual se puedan conocer sus ventajas y desventajas, que puedan servir tanto al prescriptor como al dispensador, para dar un excelente tratamiento farmacológico.

En cuanto a la industria de medicamentos, esta investigación busca darles herramientas a los visitantes médicos, para que conozcan las virtudes de sus productos Byetta y Victoza; en cuanto a la producción de medicamentos, dar información de una alternativa de un medicamento que tenga un buen desempeño en el tratamiento de la enfermedad de diabetes mellitus tipo 2.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

En el siguiente capítulo se expondrán los temas principales de esta investigación, mediante la fundamentación de los conceptos que permiten una mejor comprensión de este. Se expondrá la información teórica recopilada sobre esta patología, así como los medicamentos de vanguardia para tratar la misma. Se dará énfasis a la farmacología de Byetta y Victoza, analizando su eficacia y seguridad en pacientes con esta enfermedad, así como otras consideraciones que deben contemplarse en la patología en estudio.

Fisiología.

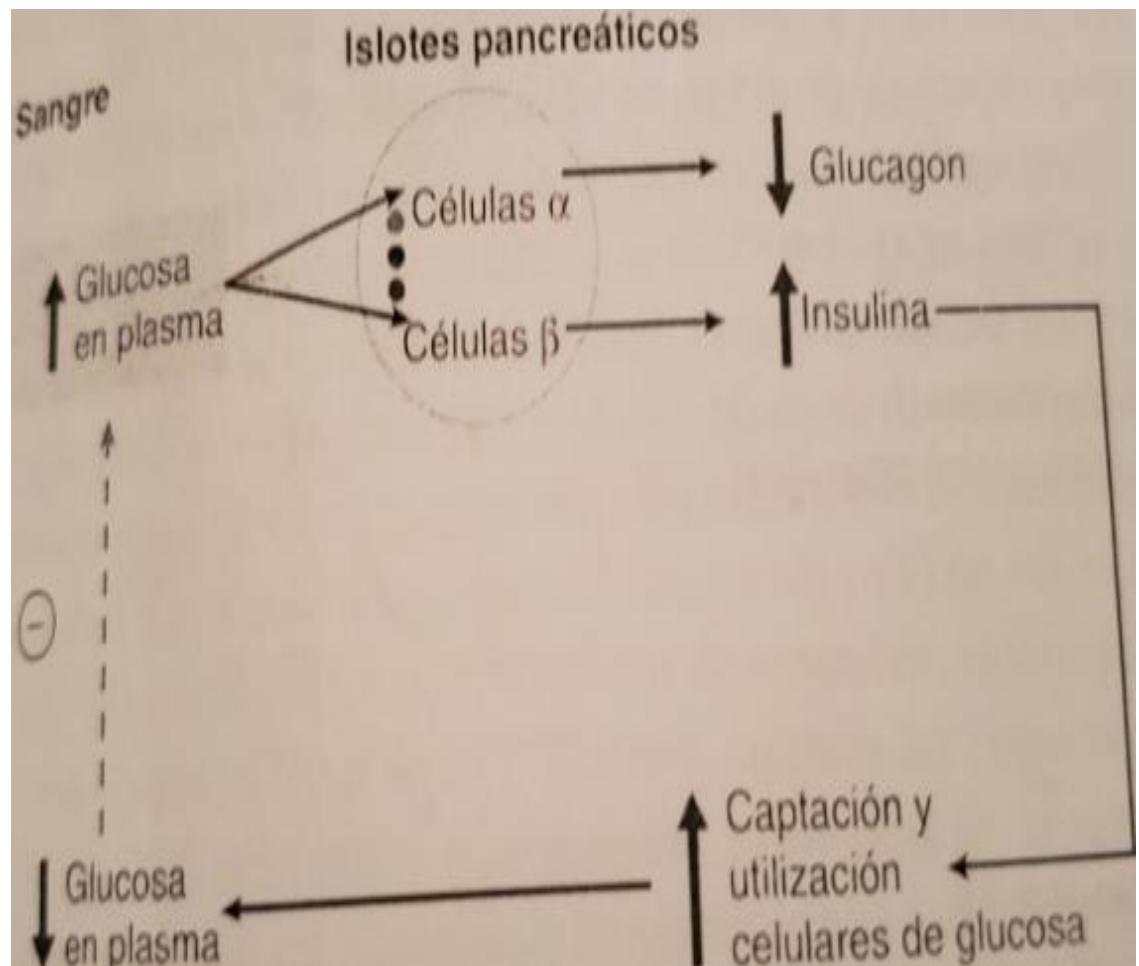
En la fisiología normal del mantenimiento de la glucemia es muy importante la interacción de la insulina, el glucagón (función del islote pancreático), la capacidad de las células de los tejidos muscular, adiposo y hepático para captar la glucosa (sensibilidad a la insulina) y de factores que estimulan o inhiben la función de las células de los islotes conocidos como incretinas. La falla de las células β para adaptarse a las necesidades sistémicas de insulina, que se incrementa por la resistencia periférica tanto del músculo como del tejido adiposo y en menor parte del hígado, lleva a una disminución en el metabolismo de la glucosa mediado por esta hormona, lo que genera hiperglucemia. (Quintanilla & Zuñiga, 2010, p. 509).

Con respecto al páncreas, es un órgano vital para la vida, necesario para el procesamiento de alimentos, al liberar enzimas digestivas para la absorción de nutrientes; también es una máquina sintetizadora de hormonas que controlan la glucemia; se puede decir que el páncreas es un ejemplo de glándula tubulociliar, órgano alargado de color gris-rosado, de unos 15 a 25 cm de longitud, con un peso de alrededor de 80 g, constituido en su mayoría por células de dos tipos acinos e islotes pancreáticos o células de Langerhans; este par de células son las que llevan a cabo la síntesis de enzimas y hormonas. (Martini, Timmons & Tallisch, 2018, pp. 685-686).

Así mismo se describe que el páncreas es una glándula tanto endocrina como exocrina. Las funciones exocrinas se expresan en la digestión, la porción endocrina del páncreas se encuentra agrupada en porciones dispersas llamadas islotes pancreáticos o islotes de Langerhans. Los islotes pancreáticos secretan dos hormonas principalmente, insulina y glucagón.

Hay que mencionar además que la insulina promueve la disminución de glucosa en sangre y el almacenamiento de energía en forma de glucógeno y grasa. El glucagón tiene efectos antagónicos que aumentan la concentración de glucosa en sangre. Además de segregar otras hormonas que ayudan a regular la digestión y el metabolismo. (Fox, S., 2014, p. 346).

Figura 1. Islote de Langerhans del páncreas



Nota: Imagen tomada de Stuart Fox, 2014, p. 346.

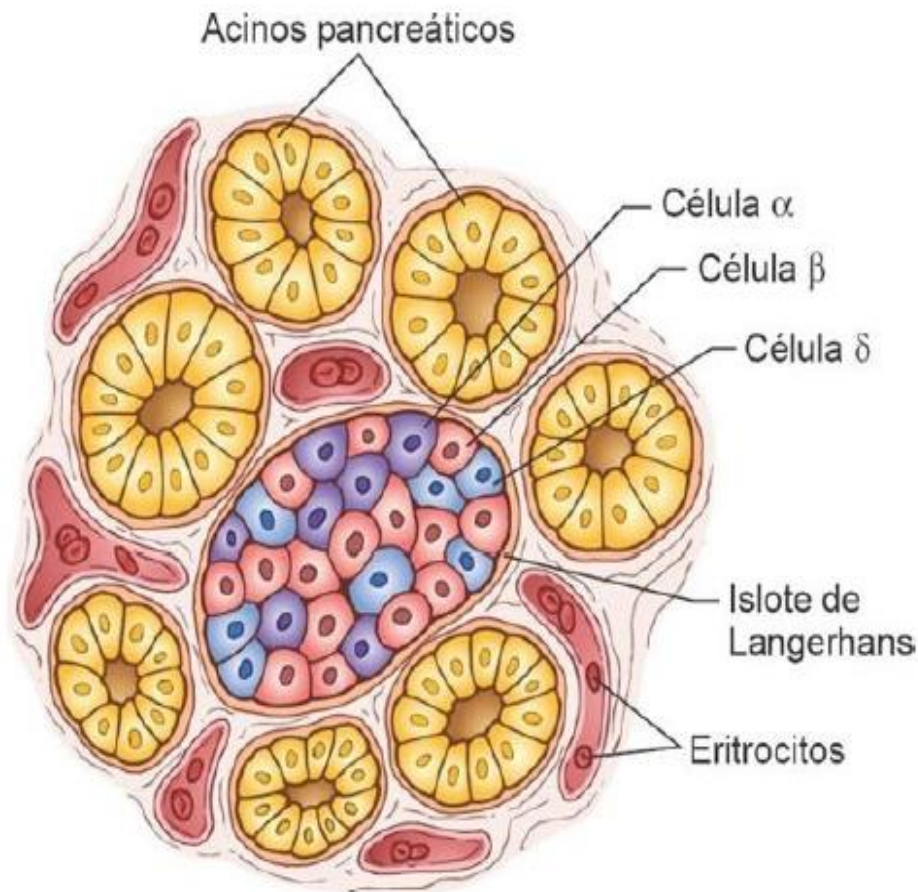
De igual manera, el páncreas exocrino está formado básicamente por las células acinos, encargadas de segregar una mezcla de agua, iones y enzimas digestivas, que pasarán al duodeno por medio del conducto pancreático. Estas células están a lo largo y ancho del páncreas, produciendo lipasas encargadas de degradar los lípidos, carbohidrasas que degradan los carbohidratos, nucleasas que catalizan la degradación de ácidos nucleicos rompiendo los enlaces fosfodiesteres.

Además de enzimas proteolíticas para degradar proteínas y aminoácidos, la función de estas enzimas es la transformación de sustancias más complejas o de gran estructura molecular, convirtiéndolas en sustancias más simples que se puedan absorber en la ingesta de alimentos. (Guyton, Hall, 2016, p. 2365).

Por tanto, lo menciona Gossman, Porth (2014) el control hormonal de la glucemia reside en gran medida en el páncreas a nivel endocrino. El páncreas está constituido por 2 tipos de tejido celular: los acinos y los islotes de Langerhans que representan el 1% de las células pancreáticas (figura 1).

Así mismo los islotes de Langerhans liberan hormonas a la sangre. Cada islote está constituido por células β que secretan insulina y amilina, células α que secretan glucagón, y un número pequeño de células δ que secretan somatostatina. Además, existe por lo menos otro tipo de célula, la célula PP, presente en números bajos en los islotes esta hormona menos conocida participa en distintas funciones digestiva. (p. 2396).

Figura 2. Islote de Langerhans del páncreas



Nota: Imagen tomada de Gossman, Porth, 2014, p. 2397.

Por otra parte, la importancia del páncreas endocrino radica en el control del metabolismo energético, ya que contiene, en sí, un sistema sofisticado que libera hormonas, el cual reconoce estímulos químicos para segregárselas cuando sea necesario; esto ayuda al correcto funcionamiento del cuerpo. Las hormonas, que son producidas por las células de Langerhans, pueden ser antagónicas, activándose una y, al mismo tiempo, inhibiendo otra; ejemplos de esto son la insulina y el glucagón que, al activarse una inactiva a la otra; otro sería la somatostatina, que tiene la capacidad de inhibir a estas dos al mismo tiempo, si lo requiere.

Es necesario recalcar que el páncreas humano cuenta con aproximadamente de 1 a 2 millones de islotes de Langerhans, los cuales se agrupan en 3 tipos de células alfa, beta y delta; las mismas se diferencian entre sí por tinción; albergan diferentes tipos de hormonas; se estima

que cada islote contiene un 60% de células beta, las cuales secretan dos hormonas, como lo son insulina y amilina, hormona que suele liberarse en paralelo con insulina. Sin embargo, pese a esta situación, se desconoce su funcionamiento. El 25% de las células alfa restante segregan glucagón, las delta 10% de somatostatina; la relación entre ellas facilita la comunicación intercelular, debido a que la insulina inhibe a glucagón, la amilina inhibe a insulina y somatostatina inhibe a las dos glucagón e insulina. (Guyton et al., 2016, p. 2360).

Existen varias hormonas que incrementan la glucemia en sangre. Pese a esta situación, hay solo una que se encarga de disminuir las concentraciones sanguíneas de glucosa. La insulina es la única que se conoce, hasta el momento, que ejerce esta función. La disminución de la glicemia se da de 3 formas, como lo son promover la captación de glucosa y facilitar el almacenamiento en glucógeno, prevenir la degradación de las grasas y el glucógeno, inhibir la gluconeogénesis y, a su vez, incrementar la síntesis proteica, entre otras funciones, como facilitar la síntesis de triglicéridos, incrementar el transporte de glucosa al interior del adipocito. (Gossman et al., 2014, p. 2397).

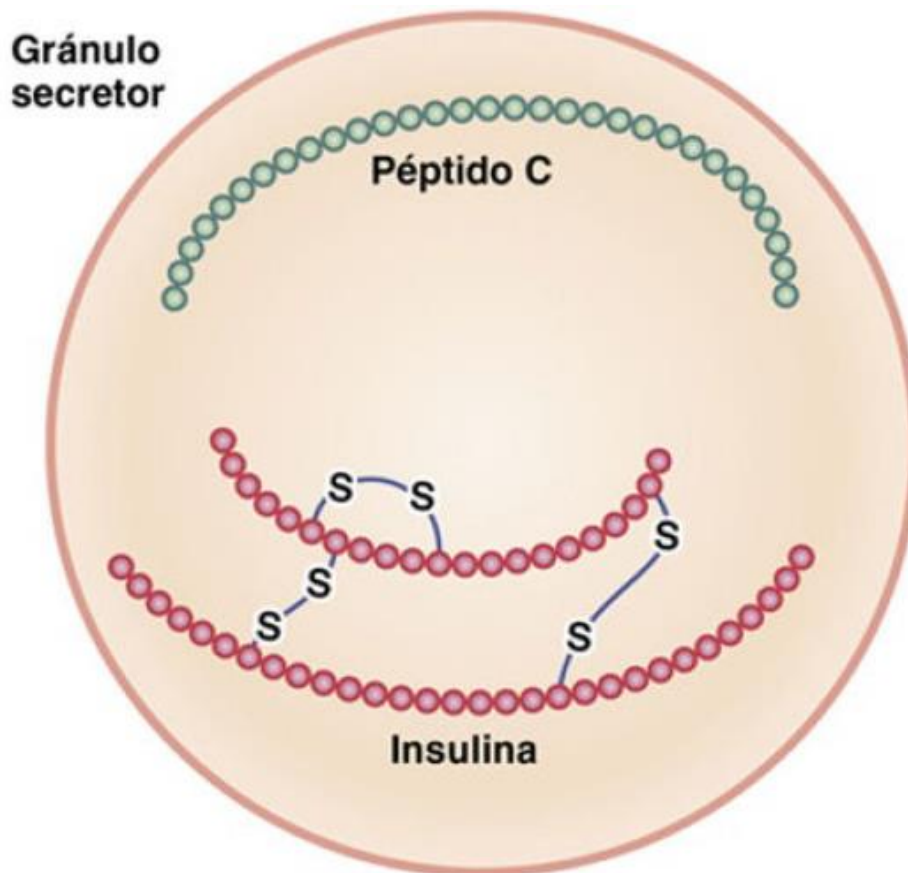
Así mismo:

Las células alfa y beta son sensibles a las concentraciones de glucosa, debido a su actividad reguladora, ya que estas no están controladas directamente por componentes nerviosos endocrinos. No obstante, como los islotes de Langerhans tienen alta sensibilidad a las fluctuaciones de la glucemia. (Martini et al., 2018, p. 520).

Cualquier alteración, sea por ingesta u hormonal, que aumente las concentraciones de glucemia en sangre, incrementará la síntesis de insulina y de glucagón; por tanto, al aumentar las cifras de glucosa en sangre, se disparará la síntesis de insulina para normalizarlas; sin embargo, tiempo después, al disminuir la glucemia, por la actividad de la insulina, se activa la síntesis de glucagón, que mantendrá los niveles normales en ayuno.

Así mismo expresan que la forma activa de la insulina se produce a partir de la modificación de la proinsulina, mediante la escisión de la estructura péptido C que une a las cadenas A y B3. Las cadenas de péptido C pueden cuantificarse para estudiar la función de las células β . Por ejemplo, las personas con diabetes mellitus tipo 2 con función remanente escasa o nula de las células β del páncreas, muestran concentraciones muy bajas o nulas de péptido C en la sangre. Así, estos individuos tienen probabilidad de requerir restitución de insulina como tratamiento. (Gossman et al., 2014, p. 2397).

Figura 4. Cadenas de insulina



Nota: Imagen tomada de Guyton Hall p. 2362.

Fox, S. (2014) describe la actividad de la insulina sobre la enzima glucógena sintetasa en los músculos esqueléticos y el hígado, lo cual promueve la conversión de glucosa intracelular en

glucógeno para almacenamiento. Esta es la razón por la cual la insulina hace que el nivel de glucemia en carga por ingesta de alimento descienda y abandone el plasma, entre las células en blanco, donde se transforman en moléculas de glucógeno o en grasa en tejido adiposo, que posteriormente será utilizado como almacenamiento de energía. (p.347).

Hay que mencionar, además, que, por medio de este mecanismo, es una de las formas en que la insulina disminuye las concentraciones de glucemia en sangre, para aportar, ya sea glucógeno a nivel muscular o en tejido adiposo; gracias a esto, las personas que utilizan medicamentos hipoglucemiantes como metformina, para el tratamiento de la diabetes mellitus, aumentan tanto de peso.

Así mismo los receptores de insulina son una combinación de cuatro subunidades enlazadas entre sí por puentes de desulfuro, dos de las sub unidades alfa se encuentran fuera y las betas se encuentran dentro de la membrana, el receptor de insulina es por tanto un ejemplo de receptor unido a enzima. Por lo tanto, las subunidades beta se autofosforilan, estas activan la tirosina cinasa que fosforilan a un grupo llamado sustrato del receptor de insulina (IRS). En las distintas partes del cuerpo en los que se encuentran tejidos con diferentes IRS, por este mecanismo la insulina dirige máquina metabólica. (Guyton et al., 2016, p. 2365).

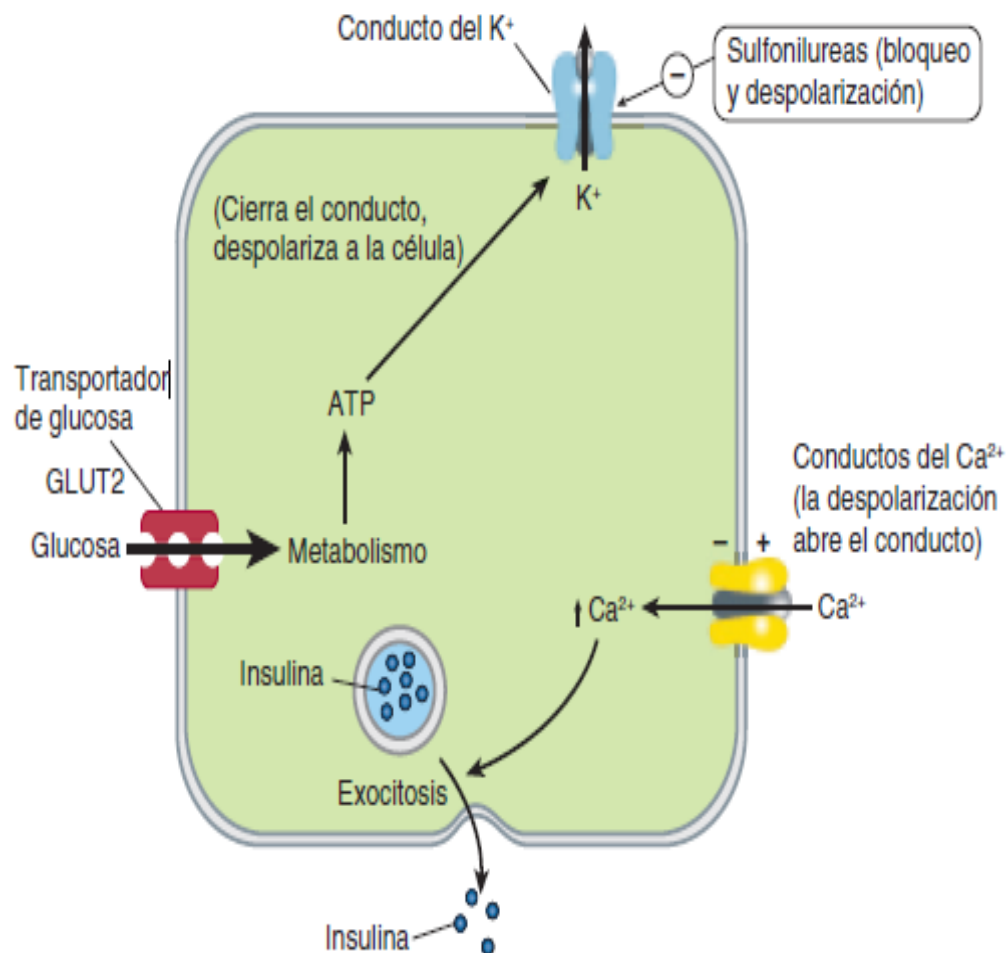
Con esto se quiere decir que, al conocer el mecanismo de acción de los receptores de insulina a nivel fisiológico, puede brindar un mejor panorama en cuanto a patologías crónicas, como lo es la diabetes mellitus tipo 2; por esto mismo, se puede constatar cuál es el problema y dar un buen abordaje farmacológico, ya que los medicamentos disponibles en el mercado trabajan en zonas específicas del cuerpo.

Según lo mencionan Gossman et al. (2014), “indica que las concentraciones de glucosa en sangre son las que determinan la liberación de insulina a partir de las células beta del páncreas, indicando que esta relación es proporcional”; por lo tanto, al aumentar o disminuir la concentración de glucosa en sangre, la liberación de insulina aumentará o disminuirá al mismo tiempo; por su parte, la glucosa ingresará a las células beta, por un transportador de glucosa

específico llamado GLUT2, y es ahí donde se fosforila mediante la acción de la enzima glucocinasa, la cual generaría el ATP. (p. 2364).

Hay que mencionar, además que la despolarización de la célula β provoca la liberación de insulina; el proceso inicia con el aumento de la concentración plasmática de carbohidratos: la fructosa y la glucosa ingresan en la célula β a través del transporte facilitado mediado por el transportador de glucosa 2 (GLUT2). El GLUT2 es un transportador de glucosa con baja afinidad, se expresa en el hígado, riñón, células β del páncreas y en la membrana basolateral de las células epiteliales del intestino delgado. (Cervantes & Presno, 2013, pp. 99-101).

Figura 5. Cadenas de insulina



Nota: Imagen tomada de Masters, Trevor & Katzung, 2016, p. 745.

Por otra parte, El GLUT2 participa en la secreción de la secreción de insulina, permitiendo el transporte de glucosa cuando se alcance el umbral de concentración de afinidad con el sustrato de GLUT2 ($>70\text{mg/dL}$), y en respuesta lleva a la liberación requerida de insulina para mantener la concentración de glucosa. El hígado, por su parte, incorpora la glucosa a través del GLUT2, para convertirla rápidamente en glucógeno. De forma contraria, durante el período postprandial tardío, entre 6 y 8 horas de ayuno, el glucógeno sufre degradación, para generar moléculas de glucosa, que salen de la célula hepática a la circulación sistémica, preservando, de esta manera, la glucemia en valores fisiológicos. (Cervantes & Presno, 2013, pp. 99-101).

Se debe agregar que la insulina se une a receptores específicos en la membrana de sus células blanco y, por medio de la acción de moléculas emisoras de señales, hace que las vesículas, de las células intracelulares que contienen proteínas transportadoras llamadas GLUT 4 se transloquen hacia la membrana plasmática, estas proteínas transportadoras promueven la difusión facilitada de glucosa proveniente del exterior, hacia en interior de la célula en blanco de la insulina, ejerciendo su efecto en tres puntos importantes, como lo son el músculo esquelético, hígado y tejido adiposo. (Fox, S., 2014, p. 347).

En el tiempo que a la insulina le toma para disminuir las concentraciones plasmáticas de glucosa en sangre, se ocasiona pocos segundos después de que la insulina se unió al receptor de membrana, se produce un notable aumento de la captación de glucosa, de aproximadamente un 80% de las células, pero no así las células neuronales. Se cree que esta aceleración se debe a una cantidad grande de vesículas, las cuales se unen a la membrana celular, y facilita la captación de aquella. Cuando la presencia de insulina es escasa, las vesículas se desprenden en un intervalo de 3 a 5 minutos, y este ciclo se repetirá cuantas veces sea necesario. (Guyton et al., 2016, p. 2365).

Así mismo, para Gossman et al. (2014):

la secreción tras la exposición a la glucosa libera rápido la insulina preformada subsecuente le sigue una liberación más sostenida de insulina recién sintetizada. En la primera fase de insulina preformada almacenada, seguida por la segunda fase de insulina recién sintetizada.

La diabetes puede derivar de una regulación anómala en los pasos. La insulina que secretan las células β ingresa a circulación portal, hasta viajar de forma directa al hígado, donde alrededor del 50% se utiliza o degrada. (p.2399).

Por su parte, el control de la secreción de insulina y de glucagón por las células del islote pancreático depende principalmente de la glucosa circulante, pero intervienen otros estímulos como aminoácidos, estímulos nerviosos y ahora también se conoce el efecto de algunas hormonas producidas por el tracto gastrointestinal. La mayor secreción de insulina en respuesta a una carga oral de glucosa comparada con la administración intravenosa de la misma cantidad de glucosa, se llama “efecto incretina” y es conocida desde hace mucho tiempo, pero no se sabía cómo era producida ni se había aislado el o los factores responsables. (Quintanilla & Zuñiga, 2010, p. 510).

Hay que mencionar, además, que la hormona se libera de las células beta del páncreas a un ritmo basal pequeño, y que esta velocidad puede incrementarse al estar expuestas a estímulos, en particular el de la glucosa. Se conocen otros estimulantes, como diferentes hidratos de carbono (por ejemplo, manosa), aminoácidos (en particular aminoácidos gluconeogénicos como leucina y arginina), hormonas como el polipéptido similar al glucagón 1 (GLP-1), polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP, glucose-dependent insulinotropic polypeptide), glucagón, colecistocinina, concentraciones aumentadas de ácidos grasos y actividad simpática beta adrenérgica. (Masters, Trevor & Katzung, 2016, p. 745).

Por otro lado, uno de los mecanismos de secreción de insulina se debe al estímulo que provoca el bolo alimenticio, liberando incretinas; una de las principales, GLP-1, es producida por las células L (intestino delgado distal y colon proximal) y el GIP por las células K (intestino delgado proximal) del tracto gástrico.

El término de “incretinas” se debe al efecto transcendental de ambas hormonas, el aumento en la secreción de insulina en una forma dependiente de la concentración de glucosa, que al activar los receptores específicos (7-transmembrana, acoplados a proteína-G) en las células β y α , cabe destacar que también estos receptores se encuentran en diversos tejidos del organismo, como en el sistema nervioso central, el estómago, el nervio vago, el pulmón, los adipocitos, el riñón, entre otros. (Quintanilla et al., 2010, p. 510).

Así mismo, El GIP promueve y estimula la secreción y síntesis de hormonas del adipocito (resistina) e incrementa la secreción de glucagón por parte de las células β pancreáticas. Por su parte, el GLP1 inhibe la liberación del glucagón por parte del páncreas, inhibe, a su vez, el vaciamiento gástrico y la ingesta de comida, al estimular el centro de la saciedad en el hipotálamo. También tiene efectos cardioprotectores y neuroprotectores. Sin embargo, las hormonas tienen un tiempo de vida media muy corto, debido a que se degradan de 1 a 2 minutos, debido a que la enzima DPP-4 (Inhibidores de dipeptidil peptidasa 4) las desintegran, perdiéndose estos efectos.

Otro rasgo de la degradación de la insulina, en la circulación, es mediada por el hígado y los riñones, órganos principales que la eliminan. En condiciones normales, el hígado capta el 60% de la insulina secretada en la sangre por el páncreas, en virtud de su situación de órgano final del flujo sanguíneo portal, y los riñones eliminan del 35 al 40% de la hormona endógena. Sin embargo, en diabéticos que son medicados con insulina, y que la aplican en inyecciones subcutáneas, la proporción se invierte, e incluso el 60% de la insulina exógena se elimina por vía renal, y el hígado desdobla no más del 30 al 40%. La semivida de la insulina circulante es de 3 a 5 min. (Masters et al., 2016, p. 745).

Tabla 1. Efectos endocrinos de la insulina

Efecto en el hígado:
Reversión de los signos catabólicos de la deficiencia insulínica
Inhibe la glucogenólisis
Inhibe la conversión de ácidos grasos y aminoácidos en cetoácidos
Inhibe la conversión de aminoácidos en glucosa
Acción anabólica
Estimula el almacenamiento de glucosa en la forma de glucógeno (induce la acción de la glucocinasa y la glucógeno sintasa, e inhibe la fosforilasa)
Intensifica la síntesis de triglicéridos y la formación de lipoproteínas de muy baja densidad
Efecto en músculos:
Incrementa la síntesis de proteínas
Aumenta el transporte de aminoácidos
Incrementa la síntesis de proteínas ribosómicas
Aumenta la síntesis de glucógeno
Incrementa el transporte de glucosa
Induce la acción de la glucógeno sintasa e inhibe la fosforilasa
Efecto en el tejido adiposo:
Mayor almacenamiento de triglicéridos
Induce la acción de la lipoproteína lipasa y es activada por la insulina para hidrolizar triglicéridos a partir de lipoproteínas
La penetración de glucosa en la célula hace que el fosfato de glicerol permita la esterificación de ácidos grasos aportados por el transporte de lipoproteínas
La insulina inhibe la lipasa intracelular

Nota: Tabla tomada de Masters, Trevor & Katzung, 2016, p. 747.

En relación con los niveles de glucosa plasmática normales en ayunas, las cuales están bien establecidas, deben ser menores a 110 mg/dl. El motivo por el cual se establece esta razón es la pérdida, en la primera fase de secreción de insulina, a partir de esta cifra. Por otra parte, no se recomienda el uso rutinario de la curva de tolerancia oral a la glucosa, debido a la comodidad del paciente, además de que el costo de este procedimiento tiende a ser elevado. Los exámenes se deben realizar a las dos horas después de la carga de alimentos; esto se justifica debido a que aproximadamente, en este punto, es donde se desarrollan las complicaciones microvasculares, consideradas como específicas para diabetes mellitus, ya que es en esta donde aparecen las complicaciones, como retinopatías, nefropatías y neuropatías. (González et al., 2008, p. 14).

Historia de la enfermedad y Fisiopatología

En cuanto a la diabetes mellitus, corresponde a un conjunto de enfermedades metabólicas, y es resultado de la pérdida de los efectos de la insulina, provocada por una alteración en la función endocrina del páncreas, o por la alteración en los tejidos efectores, que pierden su sensibilidad a la insulina; por lo tanto, la glucemia aumenta a valores inverosímiles, alcanzando concentraciones nocivas para los sistemas fisiológicos, provocando neuropatías, retinopatías, nefropatías. (Cervantes & Presno, 2013, p. 99).

Simultáneamente, la disminución (o ausencia) de secreción de insulina produce diabetes mellitus, a menudo acompañada de una reducción de la sensibilidad a su acción (“resistencia insulínica”), que está directamente relacionada, en gran medida, con la obesidad.

La enfermedad es reconocida desde la Antigüedad; debe su nombre a la abundante producción de orina azucarada (por la acción diurética osmótica de la alta concentración de glucosa en orina). La diabetes está adquiriendo, con gran velocidad, proporciones epidémicas, como, por ejemplo, la obesidad y sus consecuencias son ciertamente nefastas, en especial debido

a consecuencias aterosclerosis (infarto de miocardio y cerebral, amputaciones), la insuficiencia renal, la neuropatía y la ceguera. (Rang & Dale, 2016, p. 387).

Así mismo la diabetes mellitus puede deberse a anomalías genéticas, habiéndose identificado algunos de los genes responsables. Las mutaciones que dan lugar a una producción insuficiente de insulina, la síntesis de las moléculas de insulina anormales o la producción de proteínas receptoras defectuosas provocan síntomas comparables. En estas condiciones, el comienzo de la obesidad produce progresión de la enfermedad. También puede deberse a otros procesos patológicos, lesiones, trastornos inmunológicos o desequilibrios hormonales. (Martini et al., 2018, p. 520).

Con respecto a la patología de la diabetes mellitus tipo 2, fue definida desde la Antigüedad, por médicos de la antigua India, donde la habían llamado “madhumeha” (orina de miel), debido a la razón de que esta atraía a las hormigas. Para la época del 400-500 después de Cristo, en India, Sushruta y el cirujano Charaka, sospecharon que debía haber dos variantes de la enfermedad, ya que esta no se comportaba igual en todos los pacientes; posteriormente, describieron la existencia de 2 tipos, que más adelante lograron identificarlas y clasificarlas como diabetes tipo 1 y tipo 2. (Clark's, Oviedo, 2017, p. 13).

Hay que mencionar, además, que la historia refiere que las primeras descripciones de la enfermedad son atribuidas a Areteo de Capadocia, quien fue quien acuñó el término “Diabetes”, durante el primer siglo después de Cristo; además, el término “Mellitus”, el cual es proveniente del latín (dulce como la miel), fue otorgado por el médico cirujano británico John Rollo, en 1798, con la finalidad de distinguir esta diabetes mellitus de la insípida, estableciendo que las causas son diferentes; la mellitus se debe a la incapacidad de la insulina de ejercer su función sobre las células, mientras que la insípida se debe a defectos en el mecanismo funcional de la vasopresina u hormona antidiurética; esta clasificación se mantiene hasta hoy. Posteriormente, Tomas, Willis y el médico Matthew determinan que la orina es dulce por el azúcar. (Jiménez & Meza, 2017, pp. 7-8).

De igual manera para el año de 1869, un médico llamado Paul Langerhans, fue quien descubrió unas células que luego serían bautizadas como los islotes de Langerhans, cuya secreción la cual se observó que disminuía los niveles sanguíneos de glucosa, se bautizó como insulina entre 1909 y 1910 por Mayer y Schaefer respectivamente. El autor del artículo además menciona que, en 1889, mediante experimentos realizados en perros, se notó que remover el páncreas en estos animales, los llevaba a la diabetes, luego con el uso de insulina extraída de caninos, lograban revertir la diabetes inducida en el experimento, dejando en claro que la ausencia de insulina era la causa por la cual se manifestaba la diabetes. (Clark's et al., 2017, p. 13).

Se debe agregar que, antes del descubrimiento de la insulina, en la década de los 20, la Diabetes Mellitus era una enfermedad mortal. La incidencia de la diabetes mellitus tipo 2 se ha disparado en la actualidad en forma potencial, y seguirá aumentando, debido a factores como la obesidad, sedentarismo, envejecimiento de la población, entre otros. La Diabetes Mellitus es una perturbación del metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y las grasas, que procede de un desequilibrio entre la disponibilidad de insulina. Los factores que contribuyen al desequilibrio incluyen la disminución de la secreción de la insulina, la reducción del empleo de la glucosa. (Grossman et al., 2014, p. 2405).

Con respecto a Guyton et al. (2016), mencionan que históricamente la insulina se asociaba con azúcar en la sangre, debido a los efectos que ejercía la falta de esta hormona en el organismo, los cuales eran desenlaces fatales; el pronóstico de pacientes que tenían la enfermedad culminaba con un desenlace mortal; este descubrimiento, casi que de inmediato cambió el panorama de los pacientes graves, para abordarlos de una mejor manera, los cuales cambiaron radicalmente, hasta que Banting y Best aislaron por primera vez la insulina pancreática en 1922. (p. 2363).

Clasificación de la patología

Es necesario recalcar que la clasificación de la patología es importante para determinar la terapia. Se cataloga en dos tipos muy importantes, diabetes mellitus tipo 1 y 2; sin embargo, y pese a esto, en algunos individuos no es posible clasificarla en el momento del diagnóstico, debido a que se puede presentar en tanto en niños como en adultos; con esto se quiere decir que la edad no es un factor determinante para dictaminar qué tipo de diabetes desarrolló el paciente. (American Diabetes Association [ADA], 2019, p. 13).

Hay que mencionar que la diabetes mellitus se caracteriza por hipoglucemia en ayuno, y la presencia de glucosa o azúcar en la orina. Las dos variantes de esta enfermedad son diabetes mellitus tipo 1, que se destaca por destrucción de las células beta, causando que no se sintetice la hormona; por lo tanto, es distinguida como “insulinodependiente”; la diabetes mellitus tipo 2 o “no insulinodependiente”, que resulta ser la más frecuente, se destaca por pérdida de la sensibilidad a los efectos de la insulina y, por ende, requiere una cantidad aumentada de la misma para que se produzca el efecto. (Fox, S., 2014, p. 348).

En cuanto a la clasificación, la diabetes mellitus tipo 1 se caracteriza por un déficit de insulina endógena, por destrucción de las células beta pancreáticas especializadas en la producción de la hormona. La diabetes tipo 1 es una de las enfermedades crónicas más comunes, y con más prevalencia en las edades pediátricas y de la adolescencia. (García, E., 2017, p. 396).

Así mismo, en la diabetes mellitus tipo 1, la deficiencia de producción de insulina puede deberse a una lesión de las células beta pancreáticas, así como enfermedades víricas o trastornos inmunitarios, que podrían contribuir con la destrucción de estas células; sin embargo, y sin lugar a dudas, la herencia desempeña un factor primordial, que establece la vulnerabilidad de estas células a su destrucción. (Guyton et al., 2016, p. 2386).

De igual manera la diabetes tipo 1 se caracteriza por la destrucción de las células β del páncreas. La diabetes tipo 1 puede subdividirse en 2 variedades: diabetes tipo 1A de mediación inmunitaria y diabetes tipo 1B idiopática (sin correlación

inmunitaria). En Estados Unidos y Europa alrededor del 90% al 95% de las personas con diabetes tipo 1 padece diabetes tipo 1A de mediación inmunitaria. El desarrollo de la diabetes tipo 1B es menos común y no parece tener un componente autoinmunitario. Desde la perspectiva terapéutica no se diferencian las variedades de la diabetes tipo 1. (Grossman et al., 2014, p. 2405).

Se debe agregar que, en la diabetes tipo 1 A, el sistema inmunitario destruye por error las células beta del páncreas que producen insulina. El organismo percibe estas células como cuerpos extraños y las destruye; este proceso puede durar varias semanas, meses o años. Cuando se destruyen suficientes células beta, el páncreas deja de producir insulina o produce poca insulina; esta, a su vez, conlleva a hiperglucemia. La diabetes tipo 1 afecta a cerca del 5% de las personas en Estados Unidos con diabetes. En el pasado, la diabetes tipo 1 se llamaba diabetes juvenil o diabetes insulino dependiente. La diabetes tipo 1 es mucho menos común que la diabetes tipo 2. ([ADA], 2019, p. 15).

Por su parte, Guyton et al. (2016) describen que esta patología suele tener un inicio en edad temprana, a partir de los 14 años; por esta razón, también se conoce a menudo como diabetes mellitus juvenil. No obstante, la diabetes de tipo 1 puede darse a cualquier edad, incluida la adulta. La diabetes de tipo 1 puede manifestarse de forma abrupta, en tan solo unos días o semanas, con dos manifestaciones fundamentales:

1. Hiperglucemia.
2. Incremento de la utilización de las grasas con fines energéticos y para la síntesis de colesterol en el hígado. (p. 2386).

Así mismo durante la etapa previa al inicio de la diabetes tipo 1, en el 80% de los individuos se detectan anticuerpos contra antígenos citoplasmáticos o membranales de las células β pancreáticas como la descarboxilasa del ácido glutámico 65 y 67 (GAD65 y 67), la proteína de choque térmico 65 (Hsp-65), y contra insulina. Sin embargo, la mayor susceptibilidad para desarrollar diabetes tipo 1 se encuentra en los genes del antígeno leucocitario humano (HLA clase II) del cromosoma 6, que contribuyen con el 50% del riesgo, y son asociados algunos

polimorfismos genéticos en los sitios de unión del péptido. (Cervantes & Presno, 2013, p. 101).

Tabla 2. Tabla de criterios de diagnóstico de DM

Característica	Tipo 1	Tipo 2
Edad de comienzo	Generalmente <20 años	Generalmente >30 años
Masa corporal	Baja (emaciación) o normal	Obesidad visceral
Insulina plasmática	Baja o indetectable	Normal o alta al principio
Glucagón plasmático	Alto, puede suprimirse	Alto, resistente a la supresión
Glucosa plasmática	Elevada	Elevada
Sensibilidad a la insulina	Normal	Reducida
Tratamiento	Insulina	Adelgazamiento, tiazolidinedionas, metformina, sulfonilureas, insulina

Nota: Tabla tomada de Guyton et al. (2016) p. 2392.

Así mismo, la incidencia y prevalencia de pacientes que padecen de esta enfermedad está aumentando. Un estudio informó el riesgo de progresión de la patología, desde el momento de la seroconversión a positividad, y el desarrollo de anticuerpos en tres cohortes pediátricas de Finlandia, Alemania y los EE.UU., de 585 niños que desarrollaron más de dos anticuerpos, dando como resultado casi un 70% de desarrollados, por lo cual, la detección temprana de estos anticuerpos puede evitar desenlaces fatales en pacientes que manifiestan la enfermedad. (ADA, 2019, pp.16-18).

Por lo que se refiere a "Prediabetes", es el término usado para pacientes cuyos niveles de glucosa no se encuentran en los criterios para determinar que el individuo es diabético, pero son demasiado altos para ser considerado como normales. La prediabetes no debe ser vista como una enfermedad clínica en su propio hecho, pero sí como uno de los riesgos más grandes de padecer diabetes y enfermedad cardiovascular (ECV). Esta condición está asociada con obesidad

(especialmente abdominal u obesidad visceral), dislipidemia con alta triglicéridos y/o colesterol HDL bajo, y la hipertensión.

Así mismo, ADA (2019) comparte los criterios para los pacientes que son potencialmente propensos a sufrir la enfermedad, por lo cual define los parámetros para evaluar pacientes asintomáticos con alto riesgo de sufrir esta patología (prediabetes):

- a. Pacientes adultos con un índice de masa corporal ≥ 25 kg/m² o ≥ 23 kg/m² en asiáticos y con factores de riesgo adicionales:
- b. Inactividad física.
- c. Familiar de primer grado con diabetes.
- d. Raza/etnia de alto riesgo (afroamericanos, latinos, nativos americanos, asiáticos, isleños del Pacífico).
- e. Mujeres que han concebido recién nacidos con un peso > 4 kg o fueron diagnosticadas con diabetes gestacional.
- f. Hipertensión ($\geq 140/90$ mmHg o en tratamiento para hipertensión).
- g. HDL < 35 mg/dL y/o triglicéridos > 250 mg/dL.
- h. Mujeres con síndrome de ovario poliquístico.
- i. A1C $\geq 5.7\%$
- j. Otras condiciones asociadas con resistencia a la insulina (obesidad, acantosis nigricans)
- k. Historia de enfermedad cardiovascular. (p. 18).

En cuanto a la diabetes mellitus tipo 2, es la mayor responsable de casos en el mundo, con una estimación de un 90 al 95%. Por otro lado, en esta patología no se presenta una destrucción autoinmunitaria de las células. Sin embargo, tiene un componente genético fuerte, en el cual se han implicado factores genéticos y patogénicos adquiridos; esto quiere decir que, si un progenitor tiene la enfermedad, el riesgo de que el bebé llegue a desarrollar esta patología aumenta; no obstante, si los dos progenitores padecen del trastorno, el riesgo se incrementa en un 40%. (Grossman et al., 2014, p. 2409).

Hay que mencionar, además, que la patología de diabetes mellitus tipo 2 está asociada a diversas causas que provoquen el desarrollo de la enfermedad, se estima que en un 70-85% de los enfermos, desconoce la causa de cómo la desarrollaron, al parecer, influyen factores como la herencia poligénica, junto con factores de riesgo que incluyen la obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial, historia familiar de diabetes, dieta rica en carbohidratos, factores hormonales y una vida sedentaria. (Cervantes & Presno, 2013, p.101).

De igual manera, Guyton et al. (2016) mencionan que la resistencia a la insulina forma parte de una serie de trastornos, que se le conoce como síndrome metabólico, caracterizado por las siguientes condiciones:

1. Obesidad, con depósito de grasa a nivel abdominal.
2. Resistencia a la insulina.
3. Hiperglucemia.
4. Anomalías de los lípidos, con incremento de triacilglicéridos, y disminución de colesterol unido a HDL.
5. Hipertensión. (p. 2390).

De igual manera, la diabetes mellitus tipo 2 puede manifestarse como resistencia a la insulina, debido a anomalías en los receptores en tejido adiposo como muscular, que no pueden captar las señales para introducir la glucosa dentro de las células; por lo tanto, se caracteriza por resistir a la insulina o a un déficit relativo de la misma; a su vez, el páncreas debe segregar más insulina, para que esta sea captada también. (Rivas, Zerquera, Hernández & Sánchez, 2017, p. 230).

Así mismo, en los pacientes con DM 2, el efecto de las incretinas GLP-1 está marcadamente disminuido o del todo ausente, y hay pérdida del efecto insulínico del GIP. Las GLP-1 estimulan la secreción de insulina inducida por la ingesta de alimentos, al incrementar los niveles de glucosa en sangre, y todos los pasos de la biosíntesis de insulina, y ejerce inhibición

sobre la liberación de glucagón. Esta hormona es la responsable de hasta el 70% de secreción de insulina, por lo cual la ausencia de esta repercute en la patología. (Yero et al., 2011, p. 42).

Hay que mencionar, además, que las enzimas DPP-4 transforman el GLP-1 y GIP secretados por las células L del yeyuno e íleon en GLP-1 y GIP inactivos, de modo que entre el 70 y el 80% del GLP-1, secretado tras la ingesta de alimento, es degradado antes de alcanzar las células beta pancreáticas; por lo tanto, los efectos fisiológicos mencionados anteriormente de los GLP-1 y GIP son inactivados. (González et al., 2008, p. 14).

Con respecto a la resistencia a la insulina se distingue por hiperestimulación de la célula beta produciendo hiperinsulinemia compensatoria para mantener las cifras de glucosa en concentración normal. Sin embargo, con el tiempo ocurre agotamiento de la célula y disminución de la secreción de insulina, de manera que se pierde la capacidad para mantener la glucemia. La disfunción progresiva de las células conduce a la hiperglucemia. A medida que avanza la diabetes mellitus 2 las manifestaciones clínicas son más prominentes debido al desequilibrio. (Almeda, Juárez & Yamamoto, 2015, p. 302).

Se debe agregar que, con el pasar del tiempo y al incrementarse la demanda de secreción de insulina, conduce a un agotamiento y fallo de las células beta; esto trae consigo un aumento de la elevación de las concentraciones preprandiales de glucosa en sangre; por consiguiente, hay un incremento de la síntesis de glucosa en el hígado. Por su parte, los individuos con diabetes mellitus tipo 2 no tienen insuficiencia absoluta de insulina; por esta razón, hay una menor tendencia de que sufran cetoacidosis, como sí lo padecen los que tienen diabetes tipo 1. (Grossman et al., 2014, p. 2411).

Por otro lado, la enfermedad está relacionada con la obesidad; por consiguiente, el desarrollo de resistencia a la insulina es inminente, pero será necesario un deterioro de las células

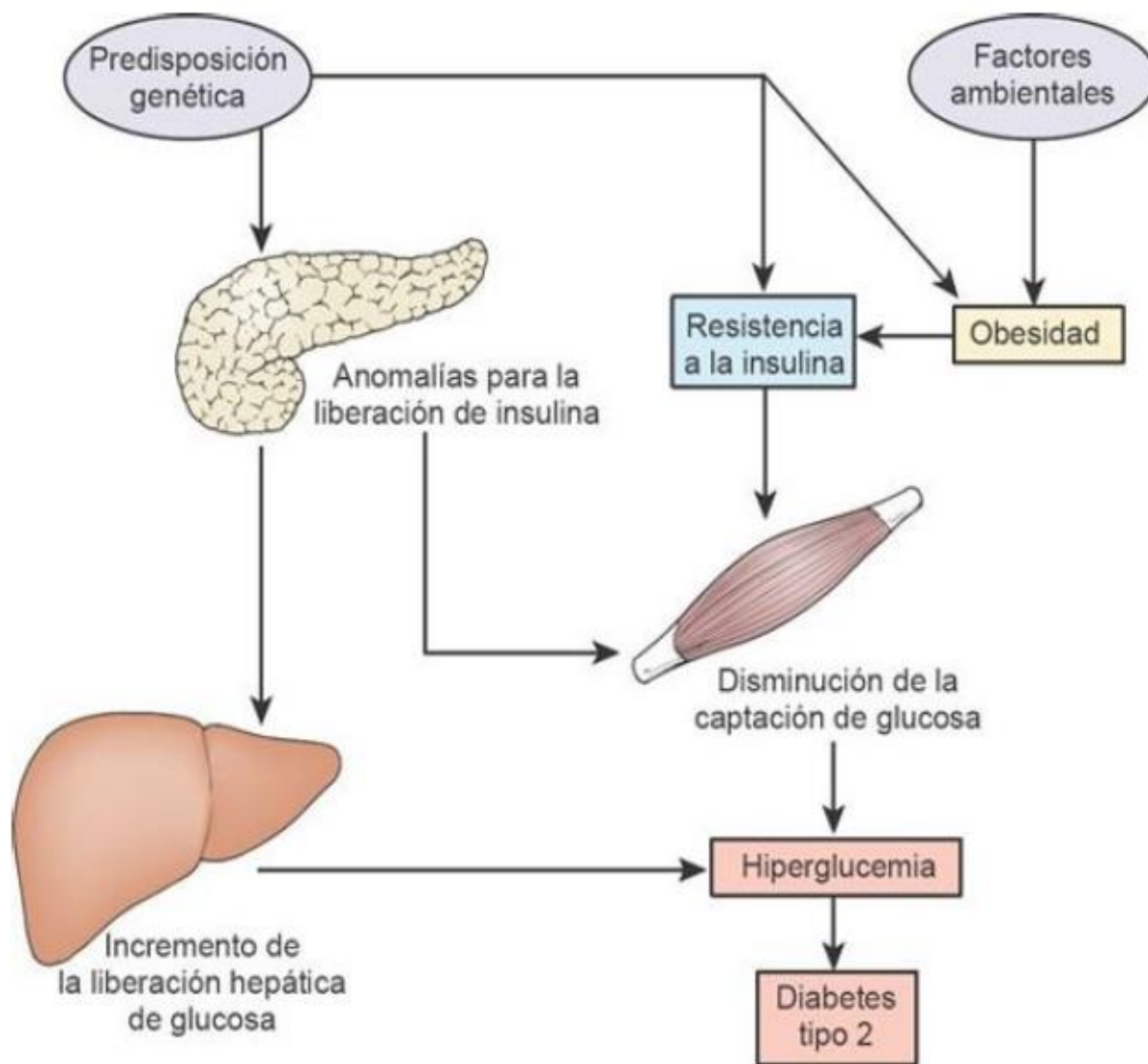
beta pancreáticas. Primeramente, la célula beta inicia un proceso que termina en el aumento de masa muscular, produciendo más insulina o hiperinsulinismo; en un inicio logra mantener los niveles de glucemia normales; sin embargo, la célula, tiempo después pierde la capacidad de mantener hiperinsulinemia compensatoria, produciéndose un déficit relativo de insulina, causando finalmente la hiperglucemia, inicialmente en los estados post-prandiales, y luego en ayunas. (Castillo, J., 2017, p. 18).

Hay que mencionar, también, que la patología se encuentra asociada a factores como el sobrepeso; sin embargo, no en todos los pacientes está relacionado; no obstante, suelen generar grasa a nivel abdominal. Rara vez la patología surge espontáneamente; por lo general, aparece en asociación al estrés de otras enfermedades como infecciones, o con el uso de ciertos medicamentos como corticosteroides, antipsicóticos atípicos e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa. En tanto, la enfermedad no se diagnostica con anticipación, sino con el tiempo, ya que la hiperglucemia se desarrolla gradualmente. (ADA, 2019, p. 18).

Con respecto a la diabetes, Guyton et al. (2016) mencionan que las concentraciones de glucemia en sangre podrían aumentar de 300 y 1200 mg/100 ml; este aumento hace que se pierda glucosa por la orina, ya que se excede el valor 180 mg/100ml o umbral de filtración en el túbulo renal, lo cual puede llevar a la pérdida de 100g de glucosa por día. Además, por esta causa puede provocar una deshidratación grave, ya que la glucosa por osmosis arrastra agua, proceso llamado diuresis osmótica, provocando consigo también síntomas como poliuria y polidipsia. (p. 2385).

Otro rasgo que presentan las personas con esta patología es el aumento de peso, en tanto las personas con diabetes mellitus tipo 1 tienden a perder de peso; otros síntomas son la visión borrosa recurrente, fatiga e infecciones cutáneas; por su parte, estos son los síntomas que más se manifiestan en los pacientes, y por lo cual acuden a cita médica. Por otra parte, la hiperglucemia y la glucosuria promueven el crecimiento de levaduras, las infecciones por *Candida* son presentes en mujeres. (Grossman et al., 2014, p. 2415).

Figura 6. Patogénesis de DM tipo 2



Nota: Figura tomada de Grossman et al., 2014, p. 2395.

Por otra parte, existen otros tipos de diabetes, con menos manifestaciones a nivel mundial, pero con la misma importancia, como lo es la diabetes gestacional, que ocurre en el 4% de los embarazos, causada por secreción no basta de insulina, la cual es insuficiente para la demanda impuesta por el feto; las mujeres, que no presentan esta patología, tienen un aumento suficiente de secreción, probablemente debido a la proliferación de células beta pancreáticas. (Fox, S., 2014, p. 348).

Así mismo, un porcentaje bajo de diabetes corresponde a variedades específicas de esta patología, la que relaciona ciertas condiciones o síndromes. Puede presentarse en personas con extirpación pancreática o enfermedad del mismo órgano, así como trastornos endocrinos metabólicos como acromegalia, síndrome de Cushing o el feocromocitoma. Los trastornos endocrinos aumentan la glucemia, al incrementar la síntesis hepática de glucosa o reducir la utilización celular del azúcar. (Grossman et al., 2014, p. 2412).

Factores de Riesgo

Acerca de los factores de riesgo de los pacientes que pueden desarrollar esta patología de diabetes mellitus tipo 2 se encuentran divididos en dos clases fundamentalmente: los factores de riesgo que no son modificables, como lo son sexo, edad, genética, ascendencia hispánica y los que son modificables; entre estos están sedentarismo, factores dietéticos, hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo, manejo inadecuado del estrés, estilo de vida, triglicéridos, dislipidemias. (León & Wan Li, 2015, p. 25).

En relación con Factores de riesgo no modificables, se encuentran la raza e historial familiar con Diabetes Mellitus tipo 2; en definitiva, se acompaña de una gran predisposición genética. Aquellas personas que tienen como antecedente un padre diabético, presentarán un 40% de posibilidades de manifestar la patología; no obstante, si ambos padres son diabéticos, el riesgo se incrementa sustancialmente en hasta un 70% de probabilidades de que llegue a manifestar dicha enfermedad; en cuanto a la raza, se ha determinado que los individuos de ascendencia hispanoamericana tienen un mayor riesgo de padecer la enfermedad y sus complicaciones. (Solís, Mora, Angulo, Castro & Artavia, 2015, p. 15).

Al mismo tiempo, el sexo, y a medida que avanza la edad, provocan que se incremente el riesgo de padecer la enfermedad; sin embargo, en los últimos años se ha visto una disminución de la edad de aparición en la población de jóvenes adultos y adolescentes. En tintes generales, la prevalencia e incidencia de Diabetes Mellitus tipo 2 es mayor en la población femenina que en la masculina. (Álvarez, Nicoli & Cardona, 2015, p. 40).

En lo que se refiere a los factores de riesgo que son modificables, el sobrepeso y la obesidad representan los más importante para el desarrollo de esta patología. Cabe destacar que la gran mayoría de estas personas son sedentarias, con un estilo de vida que reduce el gasto de energía y promueve el aumento de peso, lo que eleva el riesgo de DM2. Entre las conductas sedentarias está ver la televisión por mucho tiempo, asociándose con el desarrollo de la patología, la cual no discrimina el sexo, pues se da tanto en hombres como en mujeres, por lo cual, una de las recomendaciones es que presenten una actividad física de intensidad moderada, ya que esta reduce la incidencia de nuevos casos, o para sujetos muy obesos, tener una dieta adecuada, y caminar al menos 30 minutos 5 veces a la semana. (Flores, A., 2008, p. 18).

Algo semejante ocurre con los factores dietéticos, la elevada ingesta de calorías, un bajo consumo de fibra dietética, la sobrecarga de carbohidratos y el predominio de la ingesta de grasas saturadas sobre las poliinsaturadas, incrementan la predisposición de desarrollar DM2. Por su parte, acerca del ambiente intrauterino, se ha determinado que personas con bajo peso al nacer, al igual que aquellos cuyas madres presentaron diabetes gestacional, tienen un elevado riesgo de padecer la patología. (Matarrita & Alfaro, 2015, p. 22).

Por otra parte, los sujetos prehipertensos, así como los que son hipertensos, presentan mayor riesgo de desarrollar la patología, atribuido a una posibilidad de presentar una resistencia a la insulina; así mismo, las personas que presentan dislipidemias, las cuales están presentes en pacientes con síndromes metabólicos, que juegan un rol aterogénico muy marcado, debido a la concurrencia de HDL bajo con una proporción superior de LDL. La hipertrigliceridemia ya es considerada un factor independiente del riesgo cardiovascular, y cabe destacar que las dislipidemias son muy frecuentes hoy en día. (León et al., 2015, p. 25).

De igual manera, los niveles de HDL bajos de esta fracción frecuentemente están asociados a la resistencia a la insulina, siendo, por ende, un factor de riesgo, no solo a nivel cardiovascular ya establecido por su mayor prevalencia, sino también en pacientes con diabetes mellitus. No obstante, en los pacientes diabéticos deben identificarse a aquellos susceptibles de mejorar las concentraciones de HDL. (Flores, A., 2008, p. 18).

Tabla 3. Factores de riesgo para diabetes mellitus

No modificables
<p>Ascendencia hispánica.</p> <p>Edad igual o mayor a 45 años.</p> <p>Antecedentes de diabetes mellitus en un familiar de primer grado.</p> <p>Antecedentes de haber tenido un hijo con un peso al nacer mayor o igual a 4 Kg.</p>
Modificables
<p>Obesidad.</p> <p>Sobrepeso.</p> <p>Sedentarismo.</p> <p>Tabaquismo.</p> <p>Manejo adecuado del estrés.</p> <p>Hábitos inadecuados del estrés.</p> <p>Hábitos inadecuados de alimentación.</p> <p>Estilos de vida.</p> <p>Índice de masa corporal $\geq 27\text{kg/m}^2$ en hombres y $\geq 25\text{kg/m}^2$.</p> <p>Índice de cintura-cadera $\geq 0,9$ en hombres y $\geq 0,8$ en mujeres.</p> <p>Triglicéridos $\geq 150\text{mg/dl}$.</p> <p>HDL de colesterol $\leq 35\text{mg/dl}$.</p>

Nota: Tabla tomada de Alpizar, M, 2001, p. 7.

Complicaciones

En cuanto a las complicaciones agudas, se encuentra la cetoacidosis diabética, que suele manifestarse principalmente en individuos que presentan DM1, los cuales se desarrollan por la carencia de insulina, que provoca una movilización de los ácidos grasos a partir del tejido adiposo, como consecuencia de la falta de supresión de la actividad de la lipasa en los adipocitos, los cuales degradan los triglicéridos, dando como resultado ácidos grasos y glicerol. Con el incremento de las concentraciones de ácidos grasos, esto conduce a la síntesis de cetonas a nivel hepático. Por lo general ocurre al inicio de la patología, antes de que se aplique el diagnóstico. (Reyes, Ortiz, 2001, p. 37).

Así mismo conceptualmente se puede definir como un síndrome heterogéneo originado por la interacción genético-ambiental y caracterizado por una hiperglucemia crónica, como consecuencia de una deficiencia en la secreción o acción de la insulina, que desencadena complicaciones agudas (cetoacidosis y coma hiperosmolar), crónicas microvasculares (retinopatías y neuropatías) y macrovasculares (cardiopatía coronaria, enfermedades cerebrovasculares y vasculares periféricas) (Sáname, Alvares, Figueredo, Estupiñán & Rizo, 2016, p. 99).

Al mismo tiempo, se ha establecido que factores como el estrés aumentan la síntesis de hormonas gluconeogénicas, y predispone a la persona a que desarrolle eventualmente cetoacidosis; se ha determinado que con frecuencia esta condición se ve precedida por un estrés físico o emocional, como, por ejemplo, infecciones, ansiedad extrema, o eventualmente por un embarazo. (Solís et al., 2015, p. 22).

Simultáneamente, dentro de las principales anomalías de la cetoacidosis, se encuentran la hiperglucemia, la poliuria, la polidipsia, las náuseas, el vómito, la fatiga e, incluso, llevar a estado de coma al paciente, además de presentar dolor e hipersensibilidad a la palpación abdominal, sin que exista un trauma o una patología local. Cabe destacar también el aliento, por un olor a frutas,

entre otros síntomas que se pueden manifestar, la hipotensión, taquicardia por disminución del volumen sanguíneo. (Matarrita et al., 2015, p. 25).

Por su parte, otra complicación aguda es el estado hiperosmolar hipoglucémico, el cual es caracterizado por deshidratación y ausencia de cetoacidosis. Se presenta en diferentes condiciones de diabetes tipo 2, tales como pancreatitis, infarto agudo al miocardio. La insuficiencia, ya sea parcial o total, de insulina, desencadena esta condición. Los síntomas más prominentes son debilidad, deshidratación, poliuria, signos y síntomas neurológicos (hemiparesia, convulsiones y coma). (Reyes et al., 2001, p. 40).

Las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus incluyen trastornos, tanto a nivel microvascular (neuropatías, nefropatías y retinopatías) como a nivel macrovascular (enfermedad arterial coronaria, vascular periférica y cerebrovascular), trastornos de la motilidad gastrointestinal y úlcera de pie diabético. El factor más importante para determinar las complicaciones crónicas y su nivel de gravedad es el grado de hiperglucemia crónica. (Flores, A., 2008, p. 19).

Simultáneamente, las causas de estas complicaciones aún no se comprenden del todo; sin embargo, hay diversos factores que se creen pueden influir. Las alteraciones de la función celular se pueden dar por una cantidad excesiva de sorbitol. Las glucoproteínas defectuosas pueden generar daño en las membranas de los ojos, los riñones y la circulación. La inadecuada irrigación tisular genera complicaciones macrovasculares. Todas estas causas, y otras anomalías, desarrollan un aumento de la producción de especies reactivas del oxígeno, proceso al cual se le conoce como estrés oxidativo; dicho proceso daña en diversos aspectos de las células. (Álvarez et al., 2015, p. 44).

Con respecto a las complicaciones que desarrollan este grupo de pacientes, se encuentran las retinopatías diabéticas, que se pueden presentar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, entre los 10 a 15 años, y en alrededor de un 25 a un 50% de esta población se muestran señales. Sin embargo, la incidencia se incrementa en el 75 al 95% en pacientes con una edad superior a

los 15 años de edad, y se acerca al 100% después de padecer la enfermedad por un periodo de 30 años. En pacientes con DM tipo 2, el 60% desarrollará retinopatía no proliferativa después de los 16 años. Cuando el paciente diabético tiene problemas de la presión, debe tratarse lo más rápido posibles, ya que esta patología se asocia con un aumento en la incidencia de incremento de la progresión de la retinopatía diabética. (León et al., 2015, p. 30).

Hay que mencionar, además, que los pacientes diabéticos son más propensos a desarrollar cataratas y glaucoma; además, cabe destacar que la diabetes es la principal causa de pérdida de la visión y ceguera. La retinopatía diabética se desarrolla por una permeabilidad vascular retiniana anómala, lo cual provoca, por ende, microaneurismas neovascularización, hemorragias, cicatrización y desprendimiento de la retina. (Solís et al., 2015, p. 22).

Así mismo, las lesiones provocadas por la retinopatía diabética son procedentes por alteraciones microvasculares, en la diabetes mellitus de larga progresión. Estas alteraciones, que suceden a nivel de la retina, son el engrosamiento de la membrana basal, pérdida de peritocitos (células de sostén del endotelio retinal) y desvanecimiento de las células endoteliales, con formación de microaneurisma predominante del lado venoso. Estas alteraciones implican, con frecuencia, la pérdida de la barrera hematorretiniana interna, lo que genera pérdida de plasma y sus componentes al espacio extracelular. Otra alteración en la proliferación endotelial y oclusión capilar en lado arterial, lo que provoca áreas de isquemia retiniana. (Álvarez et al., 2015, p. 44).

Por otra parte, los pacientes con diabetes presentan, como principal causa de la enfermedad renal, la nefropatía. Esta complicación se puede presentar en personas con diabetes mellitus tipo 1 y 2; hay diversos factores que incrementan la posibilidad de desarrollar la enfermedad en diabéticos; por ejemplo, una causa puede ser el tabaquismo. Cabe destacar que la nefropatía diabética la constituyen lesiones que se presentan a nivel de los riñones en distintas partes del mismo, siendo la más común la glomerular, generando múltiples cambios, como engrosamiento de la membrana basal capilar, la esclerosis glomerular difusa y la glomeruloesclerosis nodular. (Reyes et al., 2001, p. 40).

De igual manera, se cree que la glomeruloesclerosis nodular solo se presenta en pacientes diabéticos. Estos cambios que se generan en la membrana basal, en la glomeruloesclerosis, permiten que las proteínas plasmáticas sean eliminadas por medio de la orina, específicamente la albumina, lo que conlleva a provocar proteinuria, y, por consiguiente, hiponatremia y edema. En las primeras etapas de la patología hay un incremento del volumen renal, hipertrofia de las nefronas e hiperfiltración. (Flores, A., 2008, p. 19).

Habría que decir, también, que entre las medidas de prevención está la realización de un examen de orina anual cada 6 meses, para cuantificar la microalbuminuria, y determinar cuánta pérdida de proteína existe; los parámetros para esta medición deben estar alrededor de 30-300 mg/día, o un índice de albumina/creatina de 30-300 microgramo/ miligramo. Además de prevenir, se recomienda el control glucémico y el mantenimiento de la presión arterial. (Álvarez et al., 2015, p. 44).

Por otra parte, se ha demostrado que el riesgo de sufrir neuropatías se incrementa en presencia de hiperglucemia crónica. Las incidencias de las neuropatías se han considerado elevadas entre los pacientes con diabetes, observándose 2 tipos de cambios patológicos con respecto a las nefropatías diabéticas:

- La neuropatía somática: la afectación sensorial somática suele presentarse bilateralmente, está estrechamente relacionada con la disminución de la vibración, dolor y temperatura, particularmente manifestándose en las extremidades inferiores, además de los malestares vinculados con la pérdida de la función motora y sensitiva. En la mayoría de casos, muchas veces se relaciona con la insensibilidad del pie, provocando caídas, quemaduras graves y accidentes, dando como resultado un 61% de las amputaciones de la extremidad inferior.
- La neuropatía autonómica: incluye trastornos de la función de las divisiones simpáticas y parasimpáticas del sistema nervioso, presentándose complicaciones en la función vasomotora, disminución de la respuesta cardíaca, produciendo incapacidad para vaciar la vejiga y disfunción eréctil. (Matarrita et al., 2015, p. 25).

Hay que mencionar, además, que los trastornos de la motilidad gastrointestinal son comunes en sujetos con diabetes de larga evolución. La intensidad en los síntomas puede variar; incluye estreñimiento, diarrea e incontinencia fecal, náuseas, vómito postprandial, distensión abdominal y saciedad temprana. Las medidas de diagnóstico para determinar la patología incluyen la endoscopia para descartar otras enfermedades. (Álvarez et al., 2015, p. 44).

En cuanto a la úlcera de pie diabético, es uno de los problemas más comunes en las personas con diabetes mellitus tipo 2, y puede adquirir la gravedad suficiente para inducir ulceración; hay, a su vez, infecciones, y con el pasar del tiempo lleva a una amputación de la extremidad. Las lesiones de los miembros inferiores corresponden a los efectos de la neuropatía e insuficiencia vascular. (Solís et al., 2015, p. 23).

Simultáneamente el 15% de las personas con diabetes desarrollará pie diabético, en especial en el grupo etario entre 45 a 65 años. Además, destaca que las personas con diabetes tipo 1 y 2 desarrollan infecciones; por consiguiente, la ulceración o la gangrena, llegando incluso a la amputación de un dedo, un pie o una pierna. Además de los problemas que desencadena físicamente, e incapacitantes, que arrastra el pie diabético, también demarca situaciones psicosociales y emocionales; el sistema de salud también se ve comprometido económicamente, al tener que invertir en el gran número de amputaciones, por lo cual los ulcerados deben ser considerados muy enfermos, por la comorbilidad y discapacidad que conlleva. (Alpízar et al., 2017, p. 3).

De igual manera, la neuropatía simétrica distal es un factor de riesgo importante, presente en las ulceraciones de las extremidades inferiores. Los sujetos con neuropatía sensitiva tienen anomalías de la sensibilidad al dolor, y con frecuencia no están conscientes del traumatismo constante en los pies, que generan el calzado mal ajustando, el apoyo inadecuado del peso, la presencia de objetos como piedras, o infecciones de pie de atleta. La alta incidencia de las neuropatías impide que los sujetos detecten el dolor y, por ende, pasan por alto las lesiones e infecciones. (Flores, A., 2008, p. 18).

Métodos de diagnóstico

Por lo que se refiere al diagnóstico de diabetes mellitus, ADA (2019) recomienda que puede ser hecho con base en los niveles de glucosa en plasma, ya sea a través de una prueba rápida de glucemia o de una prueba de glucosa a las 2 horas después de haber recibido una carga de 75 gramos de glucosa vía oral, o con una prueba de hemoglobina glicosilada (A1C). Los criterios se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 4. Criterios de diagnóstico [ADA] 2019
Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL: el ayuno se define como 8 horas de no ingesta calórica.
O
2 horas después de comer ≥ 200 mg/L (11,1 mmol/L): la prueba debe realizarse como dice la OMS, utilizando una carga de alimentos que contenga un equivalente a glucosa de 75 mg de azúcar en agua.
O
A1C $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol): la prueba debe realizarse en un laboratorio, utilizando un método científico certificado y estandarizado por NGSP al ensayo de DCCT.

Nota: Tabla tomada de American Heart Association, p. 15.

Al mismo tiempo, si el paciente acude al médico para una revisión clínica, en los exámenes realizados en estado posprandial, se le tomará inmediatamente una muestra de sangre venosa, para determinar la concentración de glucosa en plasma en ese instante, y esta se interpretará por parte del médico o microbiólogo de la siguiente forma: si es $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL) confirma el diagnóstico de Diabetes Mellitus para ese sujeto. Sin embargo, si este fuera menor a lo indicado anteriormente, se descartaría inmediatamente la patología; sin embargo, si existieran síntomas clínicos importantes, solo necesitarán una prueba de valores bioquímicos para confirmarla. (Alpízar et al., 2017, p. 235).

En cuanto a otras pruebas que se pueden realizar, está la de glucosuria; para determinarla se puede utilizar una prueba cuantitativa de laboratorio microbiológico, y con esto establecer la cantidad de glucosa perdida en orina. En cuanto el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, hay varias maneras de diagnosticarlo; una puede ser midiendo la HbA1c, que debe ser $\geq 6.5\%$, prueba de glucosa plasmática en ayunas, la cual debe ser ≥ 126 mg/dl; la prueba de tolerancia a la glucosa oral debe permanecer por debajo de ≥ 200 mg/dl, y una forma más rudimentaria, pero bastante efectiva, es oliendo el aliento del paciente, que generalmente le huele a acetona, debido a la cantidad de ácido acetoacético en la sangre, que se eleva mucho en pacientes con diabetes graves. (Guyton et al., 2016, p. 2394).

Con respecto a la confirmación del diagnóstico clínico y si no se tuviera claro; es decir, un paciente en una crisis de hiperglucemia o con manifestación de síntomas de hiperglucemia, y la concentración de glucosa plasmática esté por encima de los 200mg/dL [11.1 mmol/L], el diagnóstico debe repetirse para confirmación. Por ejemplo, si el A1C es 7.0% (53 mmol/mol) y el resultado repetido es 6.8% (51 mmol / mol), se confirma el diagnóstico de diabetes. En otro caso, si se realizan dos pruebas diferentes (como A1C y FPG), y ambas están por encima del umbral de diagnóstico, esto también confirma el diagnóstico. Por otro lado, si los resultados son diferentes entre sí, entonces la prueba del resultado, que está por encima del corte de diagnóstico, se debe repetir, con consideraciones de que puede interferir en el ensayo A1C. (ADA, 2019, p. 13).

Figura 7. Criterios de ADA para establecer si es candidato a manifestar la patología

ARE YOU AT RISK FOR
TYPE 2 DIABETES?

American Diabetes Association.

Diabetes Risk Test

1 How old are you?
Less than 40 years (0 points)
40—49 years (1 point)
50—59 years (2 points)
60 years or older (3 points)

2 Are you a man or a woman?
Man (1 point) Woman (0 points)

3 If you are a woman, have you ever been diagnosed with gestational diabetes?
Yes (1 point) No (0 points)

4 Do you have a mother, father, sister, or brother with diabetes?
Yes (1 point) No (0 points)

5 Have you ever been diagnosed with high blood pressure?
Yes (1 point) No (0 points)

6 Are you physically active?
Yes (0 points) No (1 point)

7 What is your weight status? (see chart at right)

Write your score in the box.

Add up your score.

Height	Weight (lbs.)		
4' 10"	119-142	143-190	191+
4' 11"	124-147	148-197	198+
5' 0"	128-152	153-203	204+
5' 1"	132-157	158-210	211+
5' 2"	136-163	164-217	218+
5' 3"	141-168	169-224	225+
5' 4"	145-173	174-231	232+
5' 5"	150-179	180-239	240+
5' 6"	155-185	186-246	247+
5' 7"	159-190	191-254	255+
5' 8"	164-196	197-261	262+
5' 9"	169-202	203-269	270+
5' 10"	174-208	209-277	278+
5' 11"	179-214	215-285	286+
6' 0"	184-220	221-293	294+
6' 1"	189-226	227-301	302+
6' 2"	194-232	233-310	311+
6' 3"	200-239	240-318	319+
6' 4"	205-245	246-327	328+

(1 Point)	(2 Points)	(3 Points)
You weigh less than the amount in the left column (0 points)		

If you scored 5 or higher:
You are at increased risk for having type 2 diabetes. However, only your doctor can tell for sure if you do have type 2 diabetes or prediabetes (a condition that precedes type 2 diabetes in which blood glucose levels are higher than normal). Talk to your doctor to see if additional testing is needed.

Adapted from Sang et al., Ann Intern Med 151:775-783, 2009.
Original algorithm was validated without gestational diabetes as part of the model.

Nota: Figura tomada de ADA, 2019, p. 27.

Por otra parte, el diagnóstico se realiza con base en la confirmación del análisis clínico. Si un paciente cumple con el criterio de la A1C (dos resultados 6.5% [48 mmol/mol]), pero no FPG (126 mg / dL [7.0 mmol / L]), esa persona debe ser considerado con diabetes, dado que es posible que cuando se repita la prueba, esta produzca un valor por debajo del punto de corte de diagnóstico. Las muestras de glucosa, que permanecen a temperatura ambiente, se deben centrifugar rápidamente, debido a la posibilidad de variabilidad analítica; es crítico que las

muestras para la glucosa plasmática se hilen y se separen; por lo tanto, si no hay claridad en cuanto a las pruebas analíticas, la asistencia sanitaria del profesional debe seguir al paciente de cerca y repetir la prueba en 3-6 meses. (ADA, 2019, p. 16).

Pruebas de diagnóstico en la población asintomática

Con respecto a la prevalencia de esta población de diabéticos no diagnosticados, se estima que puede alcanzar hasta un 50%, por lo cual un diagnóstico temprano evitaría las complicaciones. En tanto, se deberá realizar un examen temprano que identifique los niveles de glucemia en sangre, a todos los pacientes mayores de 45 años, el cual deberá repetirse cada tres años, siempre y cuando los niveles de glucemia se mantengan normales; así mismo, identificando los factores de riesgo. (Matarrita et al., 2016, p. 9).

Al mismo tiempo, se deben realizarles pruebas tempranas, o con una mayor frecuencia, a los pacientes que presenten una condición de obesidad (que muestren más de un 120% de su peso ideal); también a aquellos sujetos que tengan un pariente de primer grado con diabetes. Así mismo, a aquellas personas que pertenezcan a grupos etarios de alto riesgo, como africanos, hispanos o nativos americanos. De igual manera, las mujeres que tuvieron un hijo con un peso de 9 libras al nacer, o que presentaron diabetes gestacional previa. Las pruebas realizadas son las mismas que se les ejecutan a las personas ya diagnosticadas con diabetes, tomando en cuenta los mismos parámetros.

Medicamentos para tratar la DM2

En cuanto a los tratamientos para abordar la patología de diabetes mellitus tipo 2, se encuentra una amplia gama de familias farmacológicas que actúan en diferentes partes para disminuir la glucemia, según su mecanismo de acción; por su parte, el tratamiento no solo consiste en administrar medicamentos, sino también en un cambio de estilo de vida, como evitar el sedentarismo, modificar la dieta a nivel nutricional, que sea más saludable, tener mayor actividad física, entre otros. (ADA, 2019, p. 13).

Tratamiento no farmacológico

En relación con el tratamiento no farmacológico, se encuentra la educación al paciente, basada en preparar a alguien para cierta función, o para vivir en determinado ambiente. En pocas palabras, se busca construir valores importantes en el cuidado de la patología, y que puedan desarrollar destrezas, como la auto-observación, responsabilidad, honestidad consigo mismo, y que no compliquen su situación. (González, Cordero & Trigueros, 2009, p. 24).

Por otra parte, es importante la implementación de un plan de alimentación adecuada, ya que muchas alteraciones metabólicas de la diabetes pueden ser corregidas simultáneamente; por ello, la implementación de un plan nutricional será esencial para los pacientes, con el único objetivo de mantener los cambios de estilo de vida, que repercuten directamente en el control de glucemia en esta población de pacientes. (Matarrita et al., 2015, p. 36).

De igual manera la dieta, tomando en cuenta que la cantidad de calorías adecuada para el consumo de cada paciente dependerá de diversos factores como la actividad física, edad, sexo, situación ponderal, composición apta de consumo calórico según los factores de riesgo que presente el paciente (hipertensión arterial, dislipidemias, complicaciones macrovasculares y microvasculares). Por lo tanto, se recomienda que entre un 45-65% del total de la dieta sea de hidratos de carbono, de 10 a 35% de proteínas y entre un 20 a 35 en grasas. (González et al., 2009, p. 24).

En cuanto a la reducción de peso, cabe destacar que la obesidad es uno de los factores de riesgo más importantes en esta población, ya que desencadenan un sinnúmero de complicaciones como hipertensión arterial, dislipidemias, enfermedades cardiometabólicas, diabetes; se estima que de un 80 a un 90% de las personas con diabetes mellitus tipo 2 presentan sobrepeso, o son obesas. El control del peso en los pacientes ha mejorado el control glucémico, al incrementar la sensibilidad de la insulina, la recaptura de la glucosa, y disminuye la síntesis de glucosa hepática. Se estima que la reducción debe rondar entre los 10 kg en alrededor de 6 meses; sin embargo, la cantidad de peso dependerá de cada caso en particular. (Reyes et al., 2001, p. 35).

Simultáneamente, la actividad física es necesaria en los pacientes con diabetes mellitus, no solo para mejorar las condiciones metabólicas de las personas. Por lo tanto, un adulto promedio con vida sedentaria, 30 minutos de actividad física e intensidad moderada de 3 a 5 días como mínimo, será suficiente para obtener muchos beneficios sobre su salud. En cuanto a la intensidad, no es necesario que se practiquen deportes de alto impacto, o que sean muy vigorosos para lograr resultados beneficiosos para la salud. (Guevara, Chaves, 2017, p. 28).

Entre los deportes aconsejados, deben ser de bajo impacto para esta población, entre los cuales se encuentran:

1. Aeróbicos de baja resistencia.
2. Caminar.
3. Footing, natación, tenis, ciclismo.

No obstante, los deportes no recomendados son:

1. Aeróbicos de alta resistencia.
2. Sprint o levantamiento de pesas.
3. Fútbol, baloncesto.}, o cualquier deporte que ponga en riesgo a esta población. (González et al., 2009, p. 24).

Con respecto al fumado, es un factor de riesgo cardiovascular establecido, y los diabéticos tienen que ser instruidos en este tema. Las personas que dejan de fumar presentan menores complicaciones de salud y, por ende, se aprecian como sujetos más saludables. Por lo tanto, es importante mencionar que cada día que el sujeto deje de fumar reducirá el riesgo de tener un evento cardiovascular; al año el riesgo se disminuye en hasta un 50% y llega a un 100% en un promedio de 15 a 30 años. (León et al., 2015, p. 29).

Por otra parte, el control de la glucemia se valora utilizando las mediciones a corto plazo (vigilancia por el propio paciente de las concentraciones de glucosa en sangre) y a largo plazo (HbA1c, fructosamina), al realizar exámenes de la glucemia capilar, los pacientes valorados en ayuno, antes de los alimentos, en el periodo posprandial y reportar estas cifras. La HbA1c refleja el control glucémico en los tres meses previos; la albúmina glucosilada (fructosamina) es una medición del control glucémico en las dos semanas previas; con base en estos análisis, se

determinará el tratamiento óptimo medicamentoso, aparte de los cambios de estilo de vida que deberá adquirir el paciente. (Goodman et al., 2015, p. 811).

Así mismo, el tratamiento farmacológico, como se mencionó anteriormente, se divide en familias o clases farmacológicas; estos grupos pueden contener uno o más principios activos, los cuales son utilizados para normalizar los niveles de glucemia en sangre; además, cabe destacar que se pueden utilizar desde monoterapias hasta terapias triples, con el fin de restablecer la glicemia a valores normales. Entre las familias más importantes se encuentran las Insulinas, Biguanudas, Secretagogos de Insulina, Análogos de GLP-1, Inhibidores de la DPP4, Tiazolidenionas o Glitazonas, y los Inhibidores de alfa glucosidasa.

Con respecto al tratamiento con insulinas en los últimos tiempos los ejes principales del desarrollo terapéutico de las mismas han sido sobre todo de carácter galénico, con el objetivo de mejorar la farmacocinética de las insulinas (inicio y duración de acción) y su vía de administración, con la finalidad de conseguir un mayor cumplimiento del tratamiento y mejorar la calidad de vida de los pacientes (González, Perez & Gumpert, 2016, p. 10).

Al mismo tiempo, las insulinas que se utilizaban años atrás eran porcinas o bobinas; sin embargo, hoy en día son humanas (ya que son elaboradas por medio de síntesis en laboratorio, mediante el implemento de tecnologías de ADN recombinante). Las insulinas animales se dejaron de utilizar, debido a que estas podían inducir a una respuesta inmunitaria importante, y este problema se evita usando insulina recombinante humana, aunque esta molécula presenta una calidad más constante que las extraídas de los páncreas de animales recién sacrificados. (Rang & Dale, 2016, p. 387).

Habría que decir, también, que la insulina es la base para casi todos los tipos de diabetes tipo 1 y tipo 2, la cual puede administrarse por diferentes vías, como intravenosa, intramuscular, subcutánea; estas se pueden clasificar, con base en su duración de acción, en cuatro tipos principales: acción rápida, breve, intermedia, larga. Las de acción corta, con una duración efectiva de 3 a 4 horas; las de acción prolongada, con una duración efectiva promedio de 20 a 24

horas; por otro lado, la mayor parte de las insulinas se inyecta por vía subcutánea. En cuanto a los regímenes de dosificación y regímenes de insulina, son utilizadas, muy a menudo, mezclas de insulina corta con insulina prolongada. (Goodman et al., 2015, p. 811).

Por otra parte, los Secretagogos de insulina, Sulfonilureas, fueron descubiertas de forma accidental en 1942, por Janbon y Loubatières, ya que ellos observaron que un derivado de la sulfamida (utilizado contra la fiebre tifoidea) provocaban hipoglicemia en animales; poco después se sintetizó el primer medicamento (Carbutamida), el cual fue retirado por sus efectos secundarios sobre la médula ósea; sin embargo, esta investigación dio cabida a la síntesis de más medicamentos, que fueron divididos en fármacos de primera y segunda generación. (González, 2016, p. 10).

Se debe agregar que, durante muchos años, estos medicamentos fueron considerados en su momento como primera línea en el tratamiento de esta patología; sin embargo, ahora se prefieren en la primera etapa del tratamiento, ya que hoy en día, aunque no son considerados como primera línea, son elección en pacientes que no pueden tolerar la Metformina, o en combinaciones en menor dosis con esta misma. (Yero et al., 2011, p. 40).

“Simultáneamente las primeras Sulfonilureas de aplicación clínica fueron la Tolbutamida y Clorpropamida. La Clorpropamida presenta una duración de acción prolongada y se excreta en gran proporción por orina. Por ello puede provocar hipoglicemias graves” (Rang & Dale, 2016, p. 388), y este es uno de los efectos adversos más importante de las Sulfonilureas, por lo cual muchos de estos medicamentos han sido retirados del mercado.

Así mismo, dentro de los secretagogos de insulina, también se encuentran las Meglitinidas y derivados de D-fenilalanina; entre ellos se cuentan la Repaglinida y la Nateglinida, que son mucho menos efectivas que la mayoría de las Sulfonilureas; sin embargo, tienen un inicio rápido, así como la desaparición de su efecto farmacológico; en pocas palabras, la duración de su acción es corta y disminuye, por tanto, el riesgo de hipoglucemia.

Con respecto a las Tiazolidinedionas o Glitazonas, se desarrollaron tras observarse que un análogo de Clofibrato, la Ciglitazona, estaba siendo estudiada por sus efectos sobre los lípidos, reduciendo inesperadamente los niveles de glucosa en sangre. Dichos medicamentos son parte de la superfamilia de receptores nucleares de esteroides y hormonas tiroideas. Estos receptores (PPAR) se expresan en músculos, grasa e hígado; los receptores γ modulan la expresión genética, que intervienen en el metabolismo de lípidos y glucosa, traduciendo señales que actúan como ligandos específicos del PPAR γ de insulina y diferenciación de adipocitos y otros tejidos. (Masters et al., 2016, p. 757).

Simultáneamente, la Ciglitazona producía hepatotoxicidad, y a pesar de su notable éxito comercial se ha visto constantemente amenazada por efectos adversos (especialmente cardiovasculares), por lo que fue retirada del mercado, debido a controversias. No había ensayos clínicos que refutaran los efectos positivos en cuanto a mortalidad, y fueron aceptados sus efectos estadísticamente significativos sobre la hemoglobina A1C, de significación clínica incierta. La Pioglitazona es el único fármaco de esta clase que mantiene su uso clínico, mientras que sus predecesores, Rosiglitazona y Troglitazona, fueron retirados, por incrementar el riesgo de ataque cardíaco y lesión hepática, respectivamente. (Rang & Dale, 2016, p. 390).

Sobre las Biguanidas pertenecen a un grupo de medicamentos que proceden de la guanidina, un derivado de Galega officinalis, planta que se ha usado desde la época medieval para el tratamiento de la diabetes. La Metformina se introdujo a finales de la década de 1950 prescribiéndose en grandes cantidades como tratamiento de elección de la diabetes mellitus 2. Sin embargo, las Biguanidas se retiraron de su uso clínico en muchos países debido a que se demostró su relación con la acidosis láctica y en 1977, la (FDA) ordenó el retiro de estos fármacos del mercado. A pesar de ello la Metformina se siguió prescribiendo en Europa, Canadá y México para el tratamiento de los pacientes con DM tipo 2. (Martínez, Anaya, Aguilar & Gutiérrez, 2014, p. 563).

De igual manera, comenzó a emplearse en la terapia de la diabetes mellitus tipo 2, en 1957, en Europa, y en 1995 en Estados Unidos. Hoy en día es el antihiper glucemiante oral más

recetado con en todo el mundo. Para 1998, el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS) manifestó los efectos antiaterogénicos de la Metformina, y más tarde se descubrió que disminuía muchos componentes del síndrome de resistencia a la insulina (síndrome metabólico). El Programa de Prevención de Diabetes demostró el potencial de la Metformina en esta patología. Su eficacia, seguridad, múltiples beneficios cardiovasculares y metabólicos, y la capacidad de poder prescribirse, en combinación con todos los demás fármacos antidiabéticos, han convertido a la Metformina en el fármaco oral de primera línea. (Castro, Castillo, Ochoa & Godínez, 2014, p. 562).

Así mismo, la Metformina es el único fármaco del grupo de Biguanidas disponible hoy en día; sin embargo, es el tratamiento de primera línea, como se mencionó anteriormente, contra la patología de diabetes mellitus, ya que es un ahorrador de insulina; no incrementa el peso en los pacientes, ni desencadena hipoglicemia; además, que cuenta con estudios de seguridad cardiovascular, ya que reduce las afecciones microvasculares y macrovasculares, situación contraria a lo que se encuentra con otros tratamientos. Cabe destacar que la insulina se puede utilizar como monoterapia, terapia doble y hasta triple contra la enfermedad. (Masters et al., 2016, p. 757).

Otro rasgo importante es que la Metformina estimula la AMPK, una proteína que, vista como un medidor del estado energético celular sistémico, desempeña un papel decisivo en la protección de las funciones celulares, en condiciones de bajo valor energético, incrementando el AMP-ATP, estimulando, por medio de cambios químicos, restaurando el equilibrio energético como resultado de esta activación. La AMPK es apta para regular las síntesis de glucosa, lípidos y proteínas, así como el crecimiento celular, mientras que se estimula la oxidación de ácidos grasos y el consumo de glucosa. (Castro et al., 2014, p. 564).

En el siguiente punto se trata de los inhibidores de la α glucosidasa que reducen la absorción intestinal de almidón, dextrinas y disacáridos al inhibir la acción de la α glucosidasa en el borde en cepillo intestinal. Tales fármacos también incrementan la liberación de la hormona glucorreguladora GLP-1 hacia la circulación, lo que

puede contribuir a sus efectos hipoglucemiantes. Los fármacos en esta clase incluyen a la Acarbosa, Miglitol y Voglibosa. (Goodman et al., 2015, p. 819).

“Por tanto, inhiben la digestión de carbohidratos y en consecuencia retardan la absorción de los mismos presentes en la dieta, no afectan directamente los aspectos fisiopatológicos de la diabetes, pero retardan y disminuyen la elevación postprandial de la glicemia”. (González, F., 2011, p. 12). En otras palabras, estos medicamentos no intervienen fisiológicamente en la liberación o síntesis de insulina.

Hay que mencionar, además, que la Acarbosa y el manitol reducen las oscilaciones y variaciones posprandiales de glucosa, al retardar la digestión y absorción de sustancias complejas, como almidones y disacáridos. Así mismo, las degrada, con el fin de convertir estas sustancias en otras más simples, hasta transformarlas en monosacáridos individuales, antes de que se absorban en el duodeno y porción superior del yeyuno; cabe mencionar que su efecto secundario más frecuentes es de flatulencias, deposiciones blancas, dolor e hinchazón abdominal. (Masters et al., 2016, p. 757).

Por otra parte, los Inhibidores de DPP-4 son una enzima que hidroliza péptidos que contienen Pro o Ala en su extremo N terminal incluyendo las incretinas, la hormona que suprime el apetito y las quimioquinas, entre los blancos más representativos se encuentran el GLP 1. La gama tan variada de sustratos que tiene la DPP-4 hace que tenga una amplia actividad biológica incluyendo efectos sobre: el metabolismo de carbohidratos, la movilidad intestinal, la regulación del apetito, la inflamación, el sistema inmune y la regulación del dolor. (Gonzalez, F., 2016, p. 15).

Hay que mencionar, además, que son fármacos sintéticos que inhiben de forma competitiva DPP-4 y, por ende, disminuyen la glucemia, incrementando el efecto de las incretinas endógenas, GLP-1 y GIP respectivamente, que estimulan la secreción de insulina; estos medicamentos son adsorbidos a nivel intestinal, se eliminan por excreción renal, son

metabolizados por las enzimas CYP hepáticas, suelen ser bien tolerados; sin embargo, presentan una gran cantidad de efectos adversos gástricos. (Rang et al., 2016, p. 391).

En vista de que la DPP-4 es una serina proteasa, que se localiza ampliamente distribuida en todo el cuerpo, y que se expresa en todo el organismo, los inhibidores de DPP-4 aumentan el área bajo la curva de GLP-1 cuando se secretan con la ingesta de alimentos. Varios fármacos proporcionan inhibición casi completa y duradera de DPP-4, con lo que se incrementa la proporción de GLP-1 activa del 10 al 20% de la GLP-1 total circulante; un ejemplo de estos medicamentos es la sitagliptina. (Goodman et al., 2015, p. 819).

En cuanto a la historia de las incretinas, se remontan a 1902, cuando W. M. Baliss y E. H. Starling, expusieron su hipótesis de que había una relación entre el intestino y el páncreas; la conclusión a la que llegaron fue que existía factor producido intestinalmente que podía estimular la secreción pancreática, y no fue sino hasta 1932 que se le acuñó el término de “incretina”, por Barre, J., quien, de hecho, es un acrónimo de Intestinal seCRETion of INSulin. Este autor propuso este término, para describir la actividad procedente por hormonas secretadas por el intestino, y que incrementaban la secreción pancreática. (Martínez, 2015, p. 7).

A demás, en los años treinta del pasado siglo se creía que la secretina primitiva contenía dos principios activos: la “excretina”, que estimula el páncreas exocrino, y la “incretina”, que estimula la liberación de insulina. Planteó una hipótesis en virtud de la cual la incretina podía tener posibilidades en el tratamiento de la diabetes. El término “excretina” no arraigó en este terreno (quizás por parecer asociado a otras funciones fisiológicas), pero la “incretina” reapareció con renovados bríos y, ocho décadas más tarde, son varios los fármacos basados en las incretinas que han sido aprobados para su uso clínico. Se ha demostrado que la acción de la incretina se debe a hormonas peptídicas liberadas en el intestino. (Rang et al., 2016, p. 385).

Otro rasgo importante fue que, en 1964, se demostró el efecto de la incretina, en el cual se comprobó que la glucosa estimula la secreción de insulina; sin embargo, en 1973, se demostró el

efecto de la hormona GIP en humanos, y esta fue identificada antes que GLP-1. En los años 1986 y 1987 se realizaron grandes avances en cuanto a la investigación del efecto de esta hormona, y se logró determinar que GLP-1 es una incretina humana; posteriormente, en 1995, se descubrió que existía una enzima que degradaba a las dos incretinas descritas en los humanos, la enzima DPP-4. (Martínez, 2015, p. 7).

En cuanto a las Incretinas, estas son hormonas de naturaleza peptídica, que forman parte del sistema endógeno de regulación de la glucosa. Se secretan, principalmente, a partir de células mucosas de las porciones distales del intestino delgado y del colon, en respuesta al consumo de alimentos. Las principales incretinas son el péptido similar al glucagón (GLP-1) y el polipéptido inhibitorio gástrico, o péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). Durante la ingesta de alimentos, al aumentar los niveles de glucosa, el GLP-1 y el GIP causan estímulo en la síntesis y liberación de insulina, por las células beta del páncreas, por mecanismos intracelulares mediados por el incremento del AMP cíclico, y de las concentraciones intracelulares de calcio. (Yero et al., 2011, p. 42).

Otro rasgo de las incretinas es parte de la superfamilia de péptidos de glucagón; por su parte, el GIP está compuesto por alrededor de 42 aminoácidos, que son almacenados y secretados por las células K enteroendocrinas del duodeno y del yeyuno proximal. Las células L son las que secretan GLP-1, y están distribuidas ampliamente en el intestino, las cuales, al estímulo con los alimentos, son liberadas en dos formas, las amidas de GLP-1(7-37) y GLP-1(7-36), de potencia similar. (Rang et al., 2016, p. 385).

Así mismo, el efecto incretina es un sobrenombre al papel endocrino de estas hormonas, el cual se lleva a cabo en los islotes de Langerhans en el páncreas; se da simultáneamente tanto en las células beta como alfa pancreáticas; los GLP-1 y los GIP se unen a los receptores de los islotes pancreáticos, donde poseen su efecto principal y más importante, pero también desarrollan efectos en otros órganos de vital relevancia, como lo son corazón, riñón, pulmón, adipocitos, tracto gastrointestinal y sistema nervioso fundamentalmente, lo cuales son necesarios para un buen funcionamiento del organismo humano. (Martínez, 2015, p. 7).

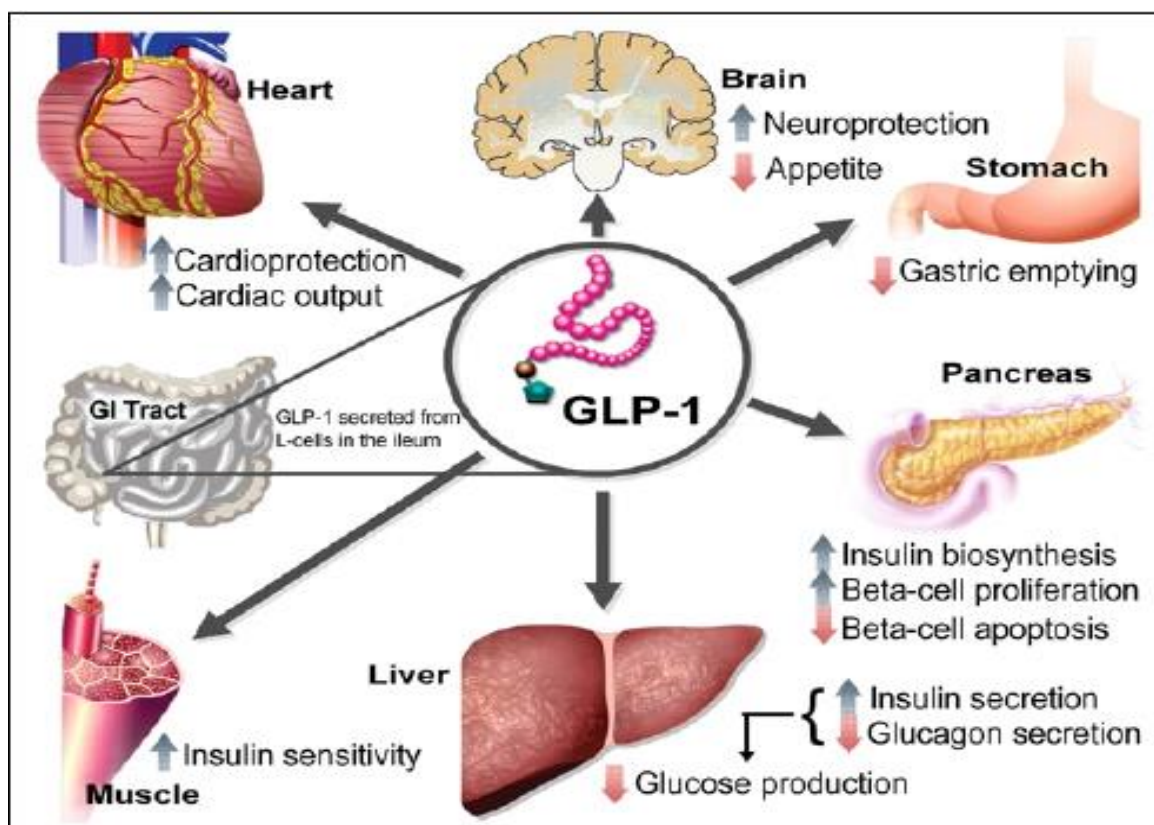
Por otra parte, los GLP-1 son divididos por el proglucagón en las células de la mucosa intestinal. llamadas células L. y es liberado como un péptido de 30 aminoácidos. Las células L se encuentran distribuidas a lo largo del intestino delgado distal y colon. El GLP-1 es secretado en respuesta a la ingesta de grasa y carbohidratos. En cuanto al sistema nervioso central también se produce GLP1; las neuronas sintetizadoras de GLP-1 se localizan en el núcleo del tracto solitario y se extienden hasta las zonas del hipotálamo, las cuales regulan la ingesta de alimentos. Además de la acción secretora de insulina en respuesta a la concentración sérica de glucosa, el GLP1 disminuye la secreción de glucagón, retrasando el vaciamiento gástrico, y suprime la producción hepática de glucosa. (Quintanilla, Zuñiga, 2010, p. 511).

Por lo que respecta al glucagón y las incretinas GLP-1 son productos derivados del preproglucagón, un precursor de 180 aminoácidos con cinco dominios procesados por separado. Cuando se administra por vía intravenosa a individuos diabéticos en cantidades suprafiológicas, GLP-1 estimula la secreción de insulina por parte del páncreas, inhibe la liberación de glucagón e inhibe la síntesis de glucosa hepática, retrasa el vaciamiento gástrico, reduce el consumo de alimentos y normaliza la secreción de insulina en ayuno y posprandial. (Goodman et al., 2015, p. 819).

Habría que decir, también, que son responsables de entre el 50 y el 70% de la secreción posprandial de insulina. Las incretinas más importantes y representativas son el Glucagón-Like Peptide-1 (GLP-1) y el Glucose dependent Inhibitory Peptide (GIP), que son eliminadas rápidamente entre 1-2 minutos por la enzima DPP-4 en el estómago. Cabe mencionar que hay 2 tipos de fármacos que tienen una activada similar, los incretín miméticos o GLP-1 agonistas y los potenciadores de las incretinas o inhibidores de la DPP-4.

Así mismo los incretín miméticos son péptidos con una secuencia homóloga a los GLP-1 humano, pero con una vida media más larga, ya que estos, al ser administrados por vía subcutánea, no son degradados por la DPP-4 que se encuentra principalmente en el estómago. (González, Pérez & Gumpert, 2008, p. 14).

Figura 8. GLP-1 y su actividad en los diferentes órganos en los cuales tiene actividad



Nota: Figura tomada de Martínez, M, 2015, p. 9.

Además de la acción liberadora de insulina en respuesta a la concentración sérica de glucosa, el GLP1 reduce la secreción de glucagón, retrasa el vaciamiento gástrico y suprime la producción hepática de glucosa. Existen estudios que sugieren que el GLP1 en el sistema nervioso central induce saciedad y que puede aumentar el gasto energético por elevación de la temperatura corporal. El GLP1 periférico influye la homeostasis de glucosa y energía. No se sabe aún cómo interactúan los sistemas de GLP-1 a nivel central y periférico. (Quintanilla, Zuñiga, 2010, p. 511).

De igual manera, cabe resaltar que el incremento de la sensibilidad a la insulina se da porque hay una mayor secreción de insulina y, por ende, una disminución en la secreción de glucagón; esto repercutirá en el hígado, con una disminución de glucosa por parte del mismo, trayendo con esto, en el tejido adiposo, un incremento de la lipólisis, formación de ácidos grasos

libres y captación de glucosa y, por último, en el músculo incrementará la síntesis de glucógeno y oxidación de glucosa; esta disminución a la resistencia sería un efecto secundario positivo. (Martínez, 2015, p. 8).

Los principales productos farmacológicos incretinomiméticos en el mercado son Lirglutide y Exenetide. Hasta este momento se han desarrollado otros medicamentos; sin embargo, estos son los más estudiados, ya que sus efectos se han demostrado, tales como:

1. Aumento de la proliferación celular.
2. Estimulación de la diferenciación de nuevas células beta desde células madre del epitelio ductal.
3. Inhibición de la apoptosis de las células beta.
4. Sin olvidar los efectos de GLP-1 anteriormente mencionados. (Yero et al., 2011, p. 43).

En cuanto a la administración de los análogos de incretinas, son medicamentos empleados por vía subcutánea. El uso continuo de GLP-1 durante tres semanas mostró mejoría importante en el control glucémico postprandial, de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 mal controlada. La infusión de GLP-1 ha demostrado tener un efecto de dosis dependiente en la reducción de la ingesta de alimento en humanos. (Quintanilla et al., 2010, p. 511).

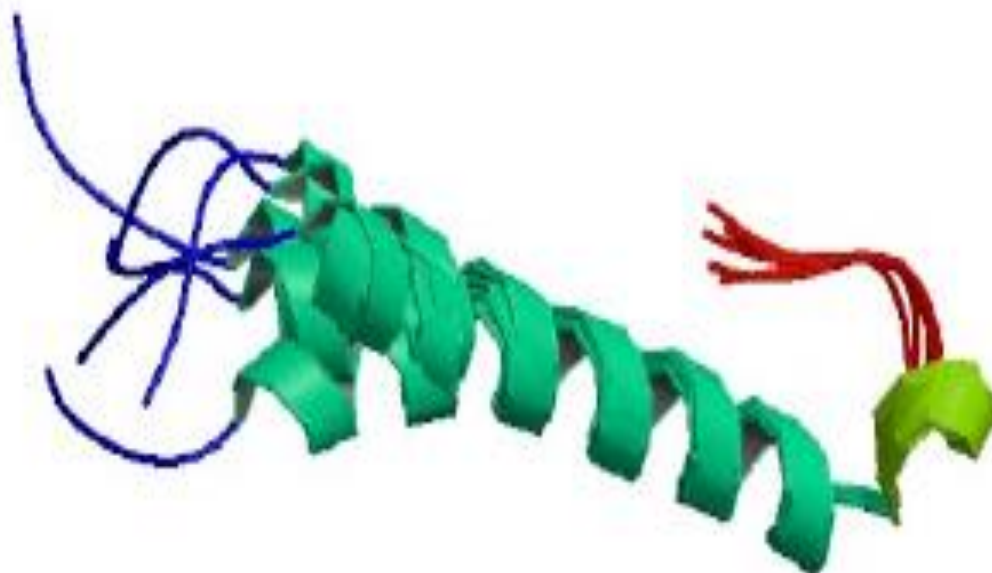
En cuanto a los análogos de incretinas, se empezaron a desarrollar en el 2000. Poco tiempo después, en el 2005, fue expuesto, ante Food and Drug Administration (FDA), un nuevo medicamento llamado Exenetide, análogo de GLP-1 sintético, el cual fue aprobado, y un año después fue aprobado por European Medicines Agency (EMA); hoy en día hay medicamentos de este grupo esperando su aprobación. (Martínez, M, 2015, p. 18).

Así mismo, en los Estados Unidos fue aprobado el uso de los agonistas de los receptores de GLP-1, para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus. La exendina-4 es un péptido natural de un reptil de 39 aminoácidos, homólogo de GLP-1, y es un agonista potente entre los receptores de GLP-1, que comparte muchos de los efectos fisiológicos y farmacológicos de GLP-1. Exenetide es una de ellas; cabe destacar que Exenetide fue el primer medicamento de este

grupo que se aprobó para uso clínico, como se mencionó anteriormente, por la FDA, máximo ente mundial de medicamentos. (Goodman et al., 2015, p. 819).

Como se mencionó anteriormente, Exenatide es un derivado del péptido extraído del veneno del monstruo de Gila (un lagarto que desarrolló en su saliva como medio evolutivo una sustancia para incapacitar a sus presas induciendo en ellas hipoglucemia); tiene una homología con respecto a GLP-1 natural de un 53%, además de tener una sustitución de glicina, lo que disminuye la degradación del mismo por la DPP-4; por otra parte, este medicamento ha recibido aprobación como complemento en pacientes que reciben tratamiento con Metformina o Sulfonilureas, que aún no pueden reducir los niveles de glucemia en sangre. (Masters et al., 2016, p. 760).

Figura 9. Estructura molecular del Exendina-4, Péptido de 39 Aminoácidos que comparte similitudes con el GLP-1



Nota: Figura tomada de Martínez, M, 2015, p. 20.

Debe agregarse que Exenatide es una exendina-4 sintética, aprobada tanto como monoterapia y como tratamiento auxiliar coadyuvante, para pacientes con diabetes mellitus tipo 2, que no logran el control glucémico adecuado con otros fármacos. En estudios clínicos, la Exenatide, sola o en combinación con Metformina, Sulfonilureas o Tiazolidinedionas, se relacionó con mejor control glucémico, manifestado por una reducción de casi 1% en la concentración de HbA1c y una pérdida de peso en promedio de 2.5 a 4 kg. (Goodman et al., 2015, p. 819).

Hay que mencionar, además, que todos los medicamentos de esta familia se administran vía subcutánea, y también cabe resaltar que Exenatide puede administrarse como acción corta, con una dosificación de 10 mcg de la Exenatide por día, o acción prolongada una vez a la semana con una nueva formulación de 2 mg, por lo cual está aprobada como monoterapia y como tratamiento auxiliar para pacientes con diabetes tipo 2. (Martínez, M, 2015, p. 21).

Figura 10. Estructura molecular del Liraglutide



Nota: Figura tomada de Internet.

Por su parte, Liraglutida, del mismo modo que Exenatide, es un agonista de los receptores de GLP-1. Desde el punto de vista estructural, la molécula de Liraglutida es casi idéntica a la GLP-1 original, con la sustitución de un aminoácido de lisina en la posición 34 por uno de arginina, y la adición de un espaciador de ácido glutámico α acoplado a un grupo acilo de un ácido graso de 16 carbonos. La cadena lateral de ácido graso logra la unión a la albúmina y otras proteínas plasmáticas y explica su semivida prolongada, que permite su administración una vez al día. (Goodman et al. 2015, p. 819).

Hay que mencionar, además, que Liraglutide es un análogo sintético del GLP-1, con una semivida media de acción prolongada, con una homología del 97% para el GLP-1 fisiológico, pero, pese a esto, su acción farmacológica es prolongada, permitiendo que sea administrarlo una sola vez al día. Actúa de manera recíproca con el receptor de GLP-1; incrementa la insulina y reduce la liberación de glucagón. (Masters et al., 2016, p.760).

Así mismo, su estructura molecular cuenta con ácidos grasos 16 de carbonos y una albumina, que protege a la molécula de ser degradada por la enzima DPP-4; debido a esta unión no covalente, su eliminación no puede darse por filtración glomerular, lo que provoca que el tiempo de acción de este en el torrente sanguíneo se alargue, debido a que no se produce la aclaración glomerular. (Martínez, M., 2015, p. 21).

La Exenatide o la Liraglutide se emplean en pacientes con diabetes de tipo 2 en combinación con otros fármacos (Metformina con o sin una Sulfonilurea, Pioglitazona, insulina). Se recomiendan en pacientes obesos en los que ha fracasado el tratamiento dual y su continuación está indicada solo si producen una disminución de la hemoglobina A1C $\geq 1\%$ tras 6 meses, con una pérdida de peso de al menos el 3%. Como ocurre con las Glitazonas, se carece de datos respecto a su eficacia cardiovascular o a sus efectos sobre la mortalidad, por lo que la relación riesgo-beneficio está abierta a debate. (Rang et al., 2016, p. 385).

En cuanto a la absorción, distribución, excreción, y dosificación, Exenatide cabe destacar que se absorbe con gran rapidez y logra concentraciones máximas en casi 2 h desde su administración; sufre poco metabolismo en la circulación sistémica y desarrolla un volumen de distribución de casi 30 L.

La eliminación ocurre principalmente por filtración glomerular, con proteólisis tubular y reabsorción mínima. En cuanto a su comercialización, es en forma de pluma que suministra 5 a 10 mg. Por su parte, Liraglutide se administra una vez al día. Se adquieren concentraciones máximas en 8 a 12 h, y la semivida de eliminación es de 12 a 14 h. Existe poca excreción renal intestinal del Liraglutide, y la depuración se debe principalmente a las vías metabólicas de las grandes proteínas plasmáticas; se suministra en dosis de 0.6, 1.2 o 1.8 mg. (Goodman et al., 2015, p. 819).

Con respecto a los principales efectos adversos, son las náuseas (entre el 30-45% de los pacientes tratados con estos medicamentos), seguidas de vómitos y cefaleas. La incidencia de hipoglucemias asociadas a la Exenatide, depende principalmente de su uso en asociación con Sulfonilureas, en general similar a la de los pacientes tratados con insulina. En cuanto a Liraglutide, es otro análogo de la GLP-1, que se halla en la fase III de su desarrollo. Presenta los mismos problemas y efectos adversos que la Exenatide, pero solo precisa una inyección diaria, sin incrementar el peso de los pacientes. (González et al., 2008, p. 14).

Mecanismos de acción

En cuanto al objetivo primordial del tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2, consiste en reducir o aliviar los síntomas exacerbados de la hiperglucemia, como lo son la poliuria, fatiga, visión borrosa, hambre, entre otros, y con esto evitar o minimizar las complicaciones agudas o crónicas de la patología. (Goodman et al., 2015, p. 807).

Se debe agregar que en la actualidad existen siete categorías de antidiabéticos orales en los Estados Unidos para el tratamiento de la diabetes mellitus 2, entre los que se encuentran secretagogos de insulina Sulfonilureas, Biguanidas,

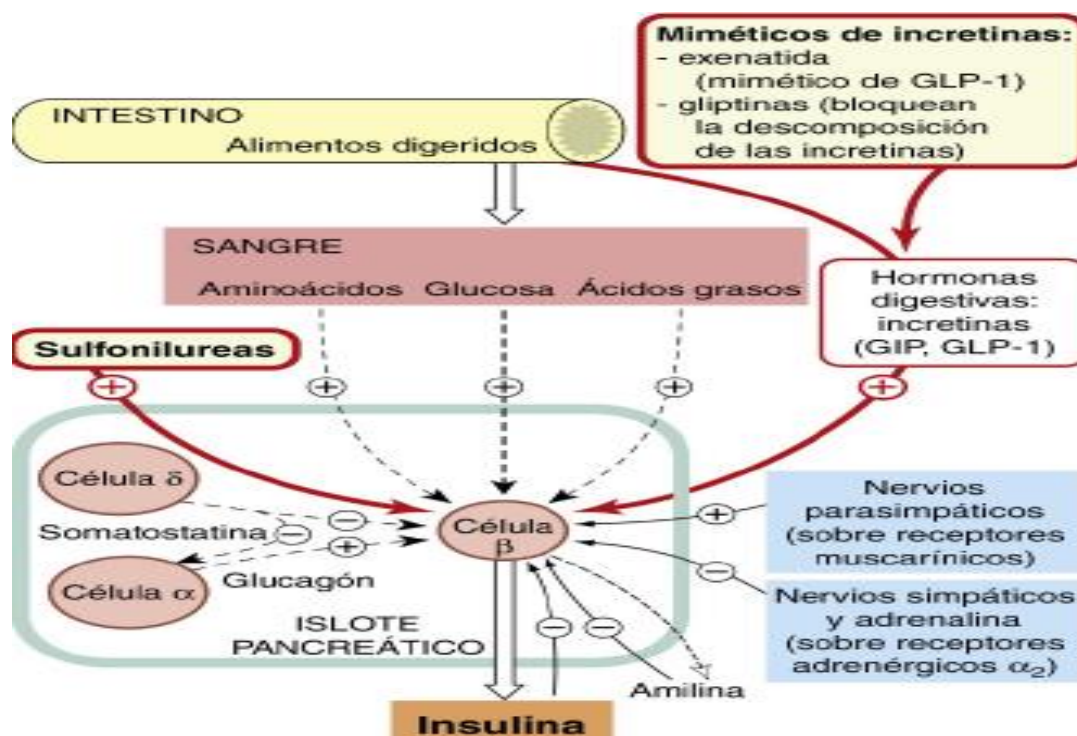
Tiazolidinedionas, inhibidores de la alfa glucosidasa, tratamiento a base de incretinas, tratamientos a base de incretina, análogos de la amilina y un fijador de ácidos biliares de unión. (Masters et al., 2016, p. 753).

Con respecto a las Sulfonilureas, ejecutan su acción principal sobre las células beta pancreáticas, donde estimulan la secreción de insulina y reducen, por tanto, la concentración de glucosa en plasma. Por otra parte, también existen receptores de alta afinidad para estos fármacos, en los canales de KATP de la membrana plasmática de las células b, y la unión a Sulfonilureas estimula con potencia similar, la liberación de insulina. La inhibición de la activación de los canales de KATP por estos fármacos provoca despolarización, entrada de Ca^{2+} y secreción de insulina. (Rang et al., 2016, p. 388).

A su vez, las Tiazolidinedionas se expresan principalmente en los adipocitos, músculos e hígado, sobre los receptores PPAR gamma (Peroxisome Proliferator Activated Receptor). A nivel pancreático, las Glitazonas provocan un aumento en la síntesis en el contenido de insulina en los islotes pancreáticos, estimulan la respuesta secretora; así mismo, estimulan recuperación del patrón pulsátil de secreción de insulina, y reducen el contenido graso en islotes (alrededor del 52% en la concentración de triglicéridos). (Hernández, Aguilar & Gómez, 2002, pp.70-71).

Con respecto a las Biguanidas incrementan la actividad de la proteína cinasa dependiente de AMP (AMPK). La AMPK activada estimula la oxidación de ácidos grasos, la captación de glucosa y el metabolismo no oxidativo y reduce la lipogénesis y gluconeogénesis. El resultado neto de esas acciones es el incremento de almacenamiento de glucógeno en el músculo estriado, menores tasas de producción de glucosa hepática, aumento de la sensibilidad a la insulina y reducción de las concentraciones de glucosa en sangre. Se desconoce el mecanismo molecular por el cual se activa la AMPK. (Goodman et al., 2015, p. 815).

Figura 11. Factores reguladores de la secreción de Insulina



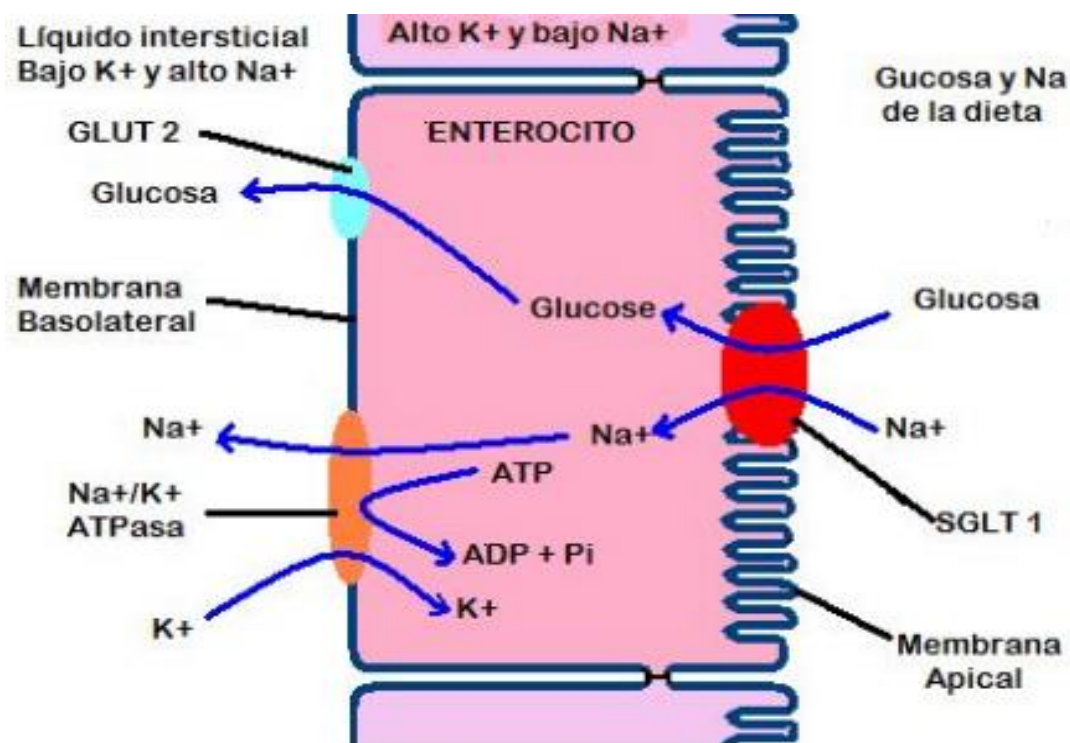
Nota: Figura tomada de Rang & Dale, 2016, p. 381.

En cuanto a los inhibidores de alfa glucosidasa, inhiben las alfa-glucosidasas a nivel intestinal (maltasas, sacarasas, dextrinasas, glucoamilasas) las cuales están presentes en las vellosidades intestinales, las enzimas que actúan en el desdoblamiento de la sacarosa, maltosa y otros oligosacáridos en monosacáridos (glucosa, fructosa, galactosa). El resultado es una demora en la digestión de los hidratos de carbono con reducción de los picos glucémicos postprandiales. También actúan disminuyendo la secreción de polipéptidos intestinales. (Fernández & Fernández, 2001, p. 39).

Por otra parte, de los secuestradores de ácidos biliares, su mecanismo exacto de acción se desconoce, pero al parecer comprende la interrupción de la circulación enterohepática y, por ende, una disminución de la activación del receptor farnesoide X (FXR). El FXR es un receptor nuclear con efectos múltiples en tres áreas principalmente, sobre el metabolismo del colesterol, glucosa y ácidos biliares. Los ácidos biliares son ligandos naturales del FXR. Además, este fármaco dificulta la absorción de glucosa. (Masters, Trevor, Katzung, 2016, p.760).

A su vez, los análogos de amilina son mediados fisiológicamente por un receptor de la misma familia que la calcitonina, el cual favorece al mantenimiento del homeostasis de la glucosa, atrasa el vaciamiento gástrico, ejerce su efecto anorexígeno, incrementa la sensación de saciedad por efecto sobre sistema nervioso central, e impide la liberación de glucagón por parte del páncreas. (González, 2016, p. 10).

Figura 12. Absorción Intestinal de la Glucosa

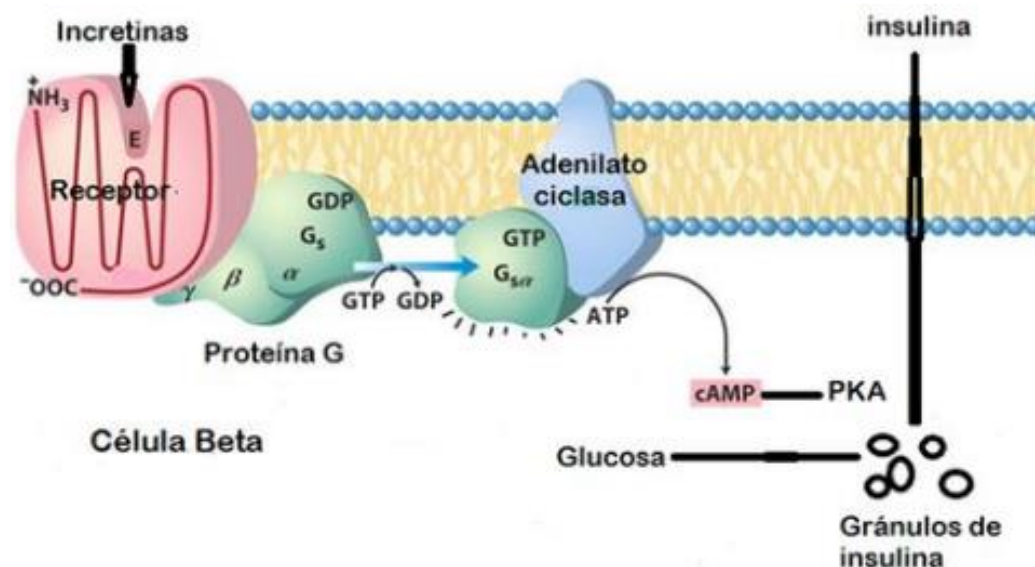


Nota: Figura tomada de González, 2016, p. 13.

Acerca de los agonistas del receptor de GLP-1 comparten un mecanismo común, la activación de dicho receptor. Los receptores de GLP-1 son expresados por células β , en la periferia de los sistemas nerviosos central y periférico, corazón, vasos sanguíneos, riñón, pulmón y mucosa GI. El agonismo al receptor de GLP-1 activa la vía de cAMP-PKA y de varios GEF (factores de intercambio de nucleótidos de guanina). La activación del receptor de GLP-1 inicia la vía de señalización de PKC y PI3K y altera la actividad de varios conductos iónicos. En las células β , el resultado final de estas acciones es el incremento de la biosíntesis

de insulina y la exocitosis de una manera dependiente de la glucosa. (Grossman et al., 2015, p. 816).

Figura 13. Secreción de insulina, mediado por incretinas



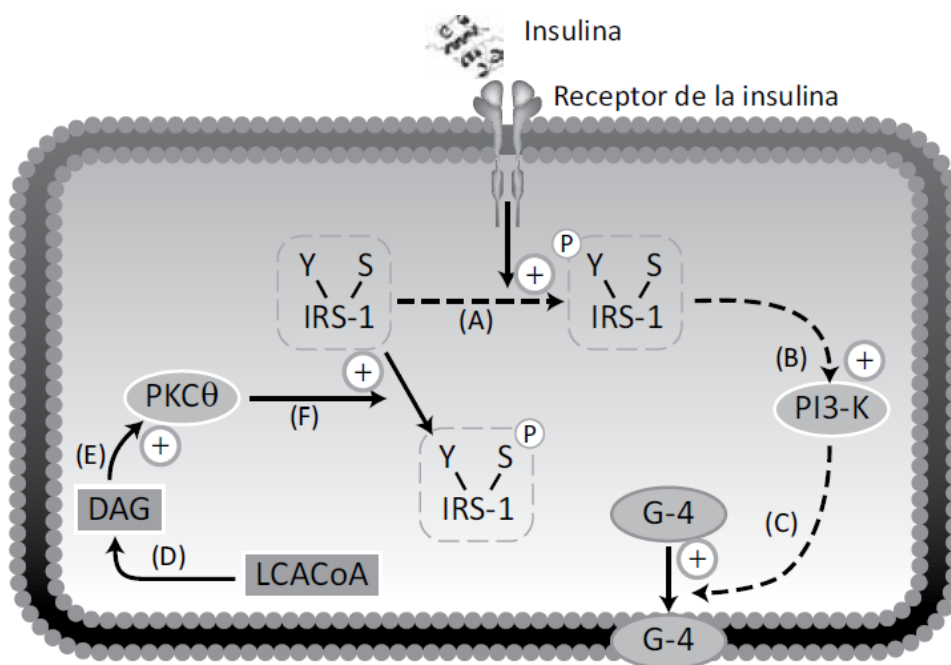
Nota: Figura tomada de González, 2016, p. 13.

Por otro lado, los inhibidores competitivos de DPP-4 es una enzima que hidroliza péptidos que contienen Pro o Ala en su extremo N terminal incluyendo las incretinas, la hormona que elimina el apetito y las quimioquinas, entre los blancos más representativos se encuentran el GLP 1. La gama tan variada de sustratos que tiene la DPP 4 hace que tenga una amplia actividad biológica incluyendo efectos sobre: el metabolismo de carbohidratos, la movilidad intestinal, la regulación del apetito, la inflamación, el sistema inmune y la regulación del dolor. (González, 2016, p. 13).

Por su parte, la insulina se une a los receptores específicos de superficie de las células diana. El receptor es un gran complejo glucoproteico transmembrana, que pertenece a la superfamilia de receptores de tipo 3, ligados a cinasas, e integrado por dos subunidades α y dos β . Los receptores ocupados se reúnen en grupos, que luego son invaginados por la vesícula, con lo que se disminuye el número de receptores. A su vez, la insulina que fue invaginada, es degradada

por los lisosomas, pero los receptores son reciclados y pasan de nuevo a la membrana plasmática. (Rang & Dale, 2016, p. 384).

Figura 14. Vías intracelulares de respuesta a la Insulina



Nota: Figura tomada de Castillo, 2016, p. 13.

Tratamiento de primera línea

Por lo que respecta al tratamiento de primera línea se recomienda utilizar Metformina como primera opción, debido a que esta mejora la tolerancia y disminuye el riesgo de efectos gastrointestinales, es conveniente administrarla con alimentos y titular la dosis. En caso de intolerancia o contraindicación a la Metformina, deben considerarse otros fármacos teniendo en cuenta la eficacia en reducción de HbA1c, riesgo de hipoglucemias, efectos sobre el peso y otros efectos adversos. (Muñoz, et al, 2018, pp.12-14)

Así mismo si en monoterapia los niveles de HbA1c se encuentran elevados $\geq 9\%$ se debe pasar a terapia doble según lo recomienda (ADA) y (EASD) las cuales aconsejan intensificar el tratamiento mediante la combinación de dos fármacos cuando en un periodo aproximado de 3 meses no se alcanzan los objetivos de reducción HbA1c con monoterapia, por lo cual se

recomienda el uso de Metformina más alguna de las siguientes opciones Sulfonilureas, Glitazonas, (IDPP4), (ISGLT2), (ArGLP1) o insulina. Sin embargo, si aun así el control de la glucemia es insuficiente se debe añadir un tercer medicamento.

Figura 15. Tratamiento de primera línea

Monoterapia		Metformina					
Eficacia (reducción de HbA1c)		ALTA					
Riesgo de hipoglucemia		BAJO					
Efecto sobre el peso		NEUTRO / PÉRDIDA					
*Si no se alcanza el objetivo de HbA1c después de aproximadamente 3 meses de monoterapia, proceder a la combinación de dos fármacos							
Doble terapia		Metformina +					
		Sulfonilurea	Glitazonas	IDPP4	Ar GLP1	ISGLT2	Insulina
Eficacia (reducción de HbA1c)		ALTA	ALTA	INTERMEDIA	ALTA	INTERMEDIA	ALTA
Riesgo de hipoglucemia		MODERADO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	ALTO
Efecto sobre el peso		AUMENTO	AUMENTO	NEUTRO	PÉRDIDA	PÉRDIDA	AUMENTO
*Si no se alcanza el objetivo de HbA1c después de aproximadamente 3 meses de tratamiento doble, proceder a la combinación de tres fármacos							
Triple terapia		Metformina +					
		Sulfonilurea +	Glitazonas +	IDPP4 +	Ar GLP1 +	ISGLT2 +	Insulina +
		Glitazonas	Sulfonilurea	Sulfonilurea	Sulfonilurea	Sulfonilurea	Glitazonas
		IDPP4	IDPP4	Glitazonas	Glitazonas	Glitazonas	IDPP4
		Ar GLP1	Ar GLP1	ISGLT2	ISGLT2	IDPP4	Ar GLP1
		ISGLT2	ISGLT2	Insulina	Insulina	Ar GLP1	ISGLT2
		Insulina	Insulina			Insulina	

Figura tomada de Muñoz, et al, 2018, p.14

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

En este apartado se expondrán los instrumentos y técnicas que se utilizarán para la recolección de datos, así como se define el tipo de investigación y detalle de los procedimientos o protocolos, aplicados con el objetivo, o finalidad, de brindar validez y autenticidad al trabajo de investigación. Se considera, además, cómo será su enfoque, diseño, variables, instrumentos, proceso de recolección de datos, entre otros.

Criterios de inclusión y de exclusión de fuentes de información

Se incluyeron artículos en español e inglés, publicados entre 2010-2019, relacionados con diabetes mellitus tipo 2, en los cuales se denotaran tanto aspectos etiológicos, fisiológicos como fisiopatológicos, farmacológicos, y características anatómicas del páncreas u órganos relacionados con el control de la glucemia; por otra parte, artículos que mencionaran aspectos relevantes sobre Byetta y Victoza enfocados en su farmacología, mecanismo de acción, indicaciones, reacciones adversas e interacciones.

Se excluyeron los artículos que fueron publicados antes del 2010, así como publicaciones que hablen de diabetes mellitus tipo 1, neonatal, gestacional, o información que no tenga relación alguna con el tema y que pueda comprometer la veracidad de la información recopilada, la cual pueda provenir de bases de datos poco confiables.

Fuentes de información

Se tomaron en cuenta aquellas fuentes de información que cumplan con los criterios de inclusión establecidos, los cuales estaban disponibles en universidades y bibliotecas públicas, tales como Universidad de Iberoamérica (UNIBE), Universidad de Costa Rica (UCR), Universidad Internacional de la Américas (UIA) y la Universidad Latina de Costa Rica (ULatina). Además, en Bibliotecas virtuales conectadas a bases de datos como Direct Science, Medline y PubMed, Redalyc, Scielo, Dialnet, Latindex, Ebsco, Scopus, DOAJ. Se identificaron los siguientes documentos:

Diseño

La revisión de la Bibliográfica implica detectar, consultar y obtener la bibliografía (referencias) y otros materiales que sean útiles para los propósitos del estudio, de donde se tiene que extraer y recopilar la información relevante y necesaria para enmarcar nuestro problema de investigación. Esta revisión debe ser selectiva, puesto que cada año se publican en el mundo miles de artículos en revistas académicas y periódicos, libros y otras clases de materiales sobre las diferentes áreas del conocimiento. Si al revisar la literatura nos encontramos con que en el área de interés hay 5 000 posibles referencias, es evidente que se requiere seleccionar sólo las más importantes y recientes. (Hernández et al., 2014, p. 61).

Tabla 5. Fuente de información

Artículo	Resumen
2010. Bayón, C., Barriga, M., Litwak & León. Incretinas, incretinomiméticos, inhibidores de DPP IV. Argentina.	El siguiente estudio muestra una comparación en eficacia y seguridad, tanto de Exenetide y Liraglutide versus otros medicamentos como Insulina, Metformina, entre otros, evaluando, principalmente, la reducción de la hemoglobina glucosilada, tolerancia y efectos adversos.
2010. Jackson, S., Martin, T., Jones, J., Seal, D. & Emanuel. F. Liraglutide (Victoza) The First Once-Daily Incretin Mimetic Injection for Type-2 Diabetes. USA.	Acerca de esta investigación, consistió en analizar a Liraglutide en relación con la reducción de la glucemia, tomando en cuenta datos como la farmacocinética, farmacodinamia, farmacología y datos clínicos, interacciones, contraindicaciones, dosis, vía de administración, así como

	precauciones.
2011. Schmidt, W., Christiansen, J., Hammert, M., Zychmat, M. & Buset, J. Patient-reported outcomes are superior in patients with Type 2 diabetes treated with liraglutide as compared with exenatide, when added to metformin, sulphonylurea or both: results from a randomized, open-label study. USA.	En cuanto al uso de Liraglutide combinado en terapia doble con Metformina o Sulfonilureas para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, se comparó con Exenatide combinado con estos mismos medicamentos, dando como un resultado mejoras satisfactorias en el tratamiento con Liraglutide en reducción de la glucemia.
2011. Guajardo, S. et al. Liraglutida en el contexto actual del tratamiento de la diabetes tipo 2. México.	Por lo que se refiere al objetivo de esta investigación, se centra en determinar la eficacia y la seguridad de Liraglutide en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, por medio de un programa de 6 estudios fase 3. llamado LEAD en el cual se evalúa la monoterapia con este medicamento, así como el uso concomitante con otros principios activos del mercado.
2012. Buse, J. et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. USA.	Con respecto a la comparación de Exenatide y Liraglutide, se evaluó la eficacia y la seguridad de los medicamentos, analizando los niveles de Hemoglobina glucosilada desde el primer día de tratamiento hasta la semana 26 de uso, para demostrar qué tan eficaz es contra la diabetes mellitus tipo 2. Por su parte, se evaluaron los efectos secundarios que

	<p>manifestaban los pacientes, para demostrar su seguridad.</p>
<p>2012. Sun, F. et al. Impact of GLP-1 Receptor Agonists on Major Gastrointestinal Disorders for Type 2 Diabetes Mellitus: A Mixed Treatment Comparison Meta-Analysis. China.</p>	<p>Acerca del uso de Exenatide y Liraglutide en pacientes con diabetes mellitus a diferentes dosis, puede ocasionar efectos secundarios gastrointestinales, para lo cual se desarrolló un metaanálisis, para evaluar cuál es la incidencia de náuseas, vómitos y diarrea, entre la población que es tratada con estos medicamentos.</p>
<p>2013. Robinson, L., Holt, T., Rees, K., Randevara, H. & O'Hare, J. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. Inglaterra.</p>	<p>En cuanto al uso de Exenatide y Liraglutide en pacientes con diabetes mellitus, se sintetizó evidencia actual sobre el efecto que tienen estos medicamentos en la disminución de la glucemia, así como el desempeño que tienen sobre la frecuencia cardiaca, presión arterial y pérdida de peso.</p>
<p>2014. Stauder, U., Engnee, D., Elton, H., Penfornis, A. & Edelman, S Comparative Assessment of Lixisenatide, Exenatide, and Liraglutide Pen Devices: A Pilot User-Based study. Alemania.</p>	<p>Con respecto a la administración de Exenatide y Liraglutide, se comparó la seguridad de sus dispositivos en pacientes con diabetes mellitus, debido a que estos son tipo pluma o lápiz, por lo cual se confrontaron la seguridad, errores en la aplicación, disminución de la glucemia, dando como resultado que Liraglutide tiene una mayor satisfacción por</p>

	parte de los pacientes.
2014. Sobrino, P., Prego, M., Troncoso, I., Quinteiro, C., Estévez, A. & Vaamonde, A. Análisis comparativo entre Exenatide y Liraglutide Resultado a 12 meses. España.	Dentro de la familia de los distinguidos análogos de GLP-1 se encuentran Liraglutide y Exenatide. El objetivo de este estudio consistió en analizar la reducción de los niveles de HbA1c en pacientes diabéticos, así como la pérdida de peso, por lo cual se analizaron 107 sujetos, los que incluyen hombres y mujeres.
2015. Carnelossi, R. & Toledo, C. Análogos sintéticos semejantes al péptido del glucagón no tratado de diabetes mellitus tipo 2. Brasil.	El siguiente punto trata de evaluar el tratamiento de DM 2, con Exenatide y Liraglutide a través de la literatura, con el fin de dar actualización técnica, en cuanto a farmacocinética, seguridad, tolerabilidad, efectos adversos e interacciones.
2015. Sansores, C., Marín, A. & Díaz, G. Efecto de liraglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlado con hipoglucemiantes orales. México.	Con respecto al análisis realizado a 30 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, los sujetos que estaban recibiendo tratamiento con antidiabéticos orales, no lograron reducir los niveles de HbA1c, por lo que se les cambió el tratamiento con Liraglutide, siendo este efectivo, reduciendo en 1,8% los niveles de HbA1c.
2015. Poyatos, R., Serván, P. & Martínez, C.	En relación con esta investigación, busca

<p>Efectos de Exenatide LAR en Diabetes Mellitus tipo 2 y obesidad. España.</p>	<p>evaluar la eficacia de Exenatide de acción larga en relación con el control de glucemia, peso corporal, perfil lipídico y tensión arterial en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, por lo cual se les administró a los pacientes el medicamento durante 6 meses.</p>
<p>2016. Aylwin, C. Nuevos fármacos en Diabetes Mellitus. Chile .</p>	<p>Sobre los nuevos medicamentos para tratar la diabetes mellitus, se encuentran los análogos de GLP-1, donde se analizan mecanismos de acción, tablas comparativas entre los diferentes medicamentos de este grupo, en los cuales se evalúan los efectos secundarios más importantes, vías de administración, tiempo de efecto farmacológico, entre otros aspectos.</p>
<p>2016. Abundis, E., Heredia, T., Rubio, K. & Ortiz, M. Effect of Exenatide twice daily according to different meal schedules on glycemic control and variability in patients with type 2 diabetes mellitus. Mexico.</p>	<p>El siguiente punto trata de la evaluación de Exenatide a diferentes horas del día, para determinar la eficacia de este tratamiento sobre pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. Este ensayo clínico es randomizado, abierto, y se realizó en 18 adultos. Todos los pacientes recibieron una dosis de Exenatida de 5 mg dos veces al día, por vía subcutánea, durante un mes.</p>
<p>2016. Htike, Z, Zaccardi, F., Chatterjee, S., Khunti, K. & Davies, M. Glucagon</p>	<p>En cuanto a los Análogos de GLP-1 en el tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2, se</p>

<p>like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) therapy in management of type 2 diabetes: choosing the right agent for individualized care. Inglaterra.</p>	<p>analizaron todos los medicamentos de esta familia de medicamentos, con el fin de evaluar la seguridad, eficacia en reducción de la HbA1c, en monoterapia, terapia doble o triple y tolerabilidad de los mismos.</p>
<p>2017. Hwang, Y., Kim, A., Jo, E., Yang, Y., Cho, J. & Lee, B. Effectiveness and safety of Exenatide in Korean patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral hypoglycemic agents: an observational study in a real clinical practice. Corea del Sur.</p>	<p>Este estudio fue realizado a pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico establecido de diabetes mellitus tipo 2, los cuales fueron medicados con Exenatide dos veces al día, con el fin de evaluar los efectos teóricos establecidos del medicamento, como lo son la eficacia y seguridad en este mismo se evalúan la tolerabilidad, apego al tratamiento, efectos adversos, con el fin de comparar los aspectos teóricos con lo práctico.</p>
<p>2017. Orme, M., Nguyen, H., Lu, J. & Tomas, S. Comparative effectiveness of glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with GLP-1 receptor agonists: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. USA.</p>	<p>El siguiente ensayo y metaanálisis promueve el control de la glucemia y pérdida de peso en pacientes con diabetes mellitus, con el objetivo de evaluar la efectividad comparativa entre Liraglutide y Exenatide, en comparación con otros medicamentos antidiabéticos orales, dando como resultado que estos Exenatide y Liraglutide son los más efectivos.</p>

<p>2017. Martínez, L., Penformis, A., Gautier, J., Eschwége, E, Charpentier, A., Bouzidi, A. & Gourdy, G. Effectiveness and Persistence of Liraglutide Treatment Among Patients with Type 2 Diabetes Treated in Primary Care and Specialist Settings: A Subgroup Analysis from the EVIDENCE Study, a Prospective, 2-Year Follow-up, Observational, Post-Marketing Study. Francia.</p>	<p>Por lo que se refiere al ensayo realizado en Francia de tipo prospectivo, observacional, con dos años de seguimiento, donde se determinó la eficacia de Liraglutida en el control glucémico y la reducción de peso corporal. Además, evaluar los cambios en los tratamientos combinados hipoglucemiantes orales, con el fin de determinar la satisfacción del paciente, y la seguridad de Liraglutida en el tratamiento de Diabetes mellitus evaluando a 3152 pacientes.</p>
<p>2018. Sánchez et al. Agonistas del receptor GLP-1 en la diabetes mellitus tipo 2. España.</p>	<p>Acerca de este artículo. comparan la seguridad y eficacia de Byetta y Victoza en 400 ensayos clínicos y 74 metaanálisis, en los cuales evalúan efectos adversos, seguridad cardiovascular, eficacia en la reducción de la hemoglobina glucosilada, así como clasificación posológica.</p>

Categoría de análisis

Entre las categorías de análisis de las fuentes de investigación se incluyen las siguientes: Diabetes mellitus tipo 2, Exenatide, Liraglutide, mecanismo de acción, indicación, alcances y reacciones adversas. Los detalles de cada uno de ellos se describen a continuación, en la siguiente tabla:

Tabla 6. Tabla de categorías de análisis y definiciones

Categoría	Definición
Byetta.	La exenatida (Byetta®), de administración por vía subcutánea dos veces al día, es un análogo del GLP-1 resistente a la DPP-4. con una semivida de eliminación de 2-3 horas. Se está evaluando una presentación de exenatida de liberación prolongada, de administración una vez a la semana. La liraglutida (Victoza®), un análogo del GLP-1 de larga duración, se puede administrar una vez al día, y está pendiente de comercialización. (Butlletí Groc, 2010, p. 9).
Victoza.	Victoza o Liraglutida es el segundo miembro de una nueva familia de fármacos antidiabéticos, conocidos como miméticos de la incretina (o agonistas del péptido similar al glucagón de tipo 1 [GLP-1, por sus siglas en inglés]). Liraglutide se administra por vía subcutánea como una solución isotónica. (Jackson, Martin, Jones & Seal, 2011, p. 498).
Diabetes mellitus.	La diabetes mellitus (DM) abarca un grupo heterogéneo de alteraciones, cuya característica común reside en los niveles

	elevados de glucosa en sangre (hiperglucemia). La forma más frecuente es el tipo 2, que afecta del 80% al 90% de todos los pacientes con DM. La incidencia y prevalencia de la enfermedad ha aumentado en las décadas recientes, y se espera que este incremento continúe. (Alpízar et al., 2017, p. 230).
--	--

Procedimiento de recolección y análisis de datos

El procedimiento de recolección y análisis de los datos implicó tres fases, desde la recolección de la información hasta la presentación del informe final.

Fase 1. Durante esta fase se realizó el planteamiento del tema de investigación, la definición de los criterios de inclusión y exclusión para la selección de los artículos, y la búsqueda bibliográfica exhaustiva, tanto en bibliotecas físicas como virtuales.

Fase 2. Durante esta etapa se valoró la información obtenida, mediante una aplicación más exhaustiva de los criterios de inclusión y las categorías de análisis descritas vinculadas con el proceso investigativo.

Fase 3. En esta fase se analizan los datos con base en los objetivos específicos del estudio, se analizan e interpretan. Seguidamente, se realiza la valoración general de la investigación, planteando conclusiones y, finalmente, se presentó el reporte final.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

A continuación, en este capítulo se presenta el análisis de resultados, basado en una revisión bibliográfica, tomando en cuenta los objetivos específicos, para dar respuesta a la pregunta y al objetivo general y específicos planteado en el Capítulo I. Lo anterior implicó realizar una presentación de los datos, considerando la efectividad y la Seguridad de la terapia con Byetta o Exenatide en comparación con Victoza o Liraglutide, en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 a nivel internacional, ordenados según las categorías de análisis establecidas para la realización de esta tesis.

Categoría 1. Eficacia de Byetta (Exenatide) y Victoza (Liraglutide) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Sobre los Análogos de GLP-1, Sánchez et al. (2018) plantean que los programas clínicos sobre estos medicamentos cuentan con más de 400 ensayos clínicos y 74 metaanálisis, por lo que establece que en monoterapia Liraglutide está indicado en pacientes con intolerancia a la Metformina; así mismo, también establece que la terapia doble o triple con otros medicamentos está indicada si estos no logran disminuir los niveles de HbA1c; por otra parte, determina que en los pacientes con enfermedad cardiovascular en los que no se cumplan los objetivos de control glucémicos, se puede agregar un análogo GLP-1 con beneficio cardiovascular comprobado, para reducir el riesgo de mortalidad cardiovascular. (p. 1).

En cuanto al estudio retrospectivo realizado en España, que busca determinar la eficacia de Exenatide de acción larga sobre el control glucémico, incluyó a 30 pacientes, de los cuales 17 fueron hombres y 13 mujeres con una edad media de $61,7 \pm 9,5$ años, con Diabetes Mellitus tipo 2, con un tiempo de evolución promedio de $9,7 \pm 6,2$ años, obesos con un índice de masa corporal de >30 kg/m², con complicaciones micro y macrovasculares, iniciando el tratamiento desde julio de 2013 hasta febrero del 2014.

No se tomaron en cuenta aquellos sujetos con trastornos psiquiátricos graves, historia de resecciones intestinales, insuficiencia renal o hepática, cáncer activo, embarazo o inmunodepresión. (Véase la tabla7). (Poyatos, Serván & Martínez, 2015, p. 294).

Tabla 7. Características Clínicas

<i>Nº pacientes</i>	30	
<i>Edad</i>	61,7 ± 9,5 años	
<i>Sexo</i>	Hombres	17 (56,7%)
	Mujeres	13 (44,3%)
<i>Tiempo de evolución de la diabetes</i>	9,7 ± 6,2 años	
<i>Complicaciones microvasculares</i>	Retinopatía	4 (13,3%)
	Nefropatía	11 (36,7%)
	Neuropatía	7 (23,3%)
<i>Complicaciones macrovasculares</i>	Cardiovasculares (ICC, IAM)	5 (16,7%)
	Neurovasculares (AIT, ictus)	2 (6,7%)
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>	HTA	20 (66,7%)
	DL	26 (86,7%)

Nota: Tabla tomada de Poyatos, Serván & Martínez, 2015, p. 294.

Así mismo, los investigadores evaluaron posibles factores predictores de eficacia de Exenatide de acción larga por medio de un análisis de regresión logístico, manejando como variable dependiente un nivel de HbA1c <7%, y como variables independientes la edad, sexo, duración de la Diabetes Mellitus tipo 2, peso y HbA1c inicial. Los resultados después de seis meses de tratamiento con Exenatide de acción larga, fue una reducción de la HbA1c de 8,6±1,4 a 7,3±1,1; la reducción total fue del 1,3% en cuanto a la glucemia basal disminuyó de 183,4±22,1 a 143±13,5, por lo cual el análisis determinó la eficacia de este medicamento, ya que el 53,3% de los pacientes lograron alcanzar un nivel de HbA1c <7%, cumpliendo con las expectativas del análisis de los investigadores.

Tabla 8. De resultados de Exenetide de acción larga

<i>Variable</i>	<i>Basal</i>	<i>6 meses</i>	<i>Diferencia</i>
<i>Peso (Kg)</i>	106,2±26,2	103,4±29,1	2,8
<i>IMC (Kg/m2)</i>	40,6±7,4	38,7±6,8	1,9
<i>HbA1c (%)</i>	8,6±1,4	7,3±1,1	1,3
<i>Glucemia basal (mg/dl)</i>	183,4±22,1	143±13,5	40,4
<i>TA sistólica (mmHg)</i>	135,9±13	138,5±17,4	-2,6
<i>TA diastólica (mmHg)</i>	80,4±13,1	81,1±12	-0,7
<i>Colesterol total (mg/dl)</i>	228,6±37	201,7±39,2	26,9
<i>Colesterol LDL (mg/dl)</i>	129,6±39,8	108,4±33,1	21,2
<i>Colesterol HDL (mg/dl)</i>	33±10,7	34,2±11,5	-1,2
<i>Triglicéridos (mg/dl)</i>	274,2±100,7	220,3±102,1	53,9

Nota: Tabla tomada de Poyatos, Serván, Martínez, 2015, p. 295.

Con respecto al estudio pre-experimental, realizado en el hospital de Mérida, México, a un grupo de 30 pacientes, el cual es longitudinal, prospectivo, observacional y analítico. Los pacientes seleccionados fueron adultos entre 20 y 70 años de edad, de los cuales 16 (51.6%) mujeres y 14 (45.2%) hombres, con un promedio de edad de 50.4 (38-68) años con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2, de más de cinco años de evolución y con concentraciones de hemoglobina glucosilada mayores del 7%, a pesar de recibir tratamiento con antidiabéticos orales. (Sansores, Marín & Díaz, 2015, p. 139).

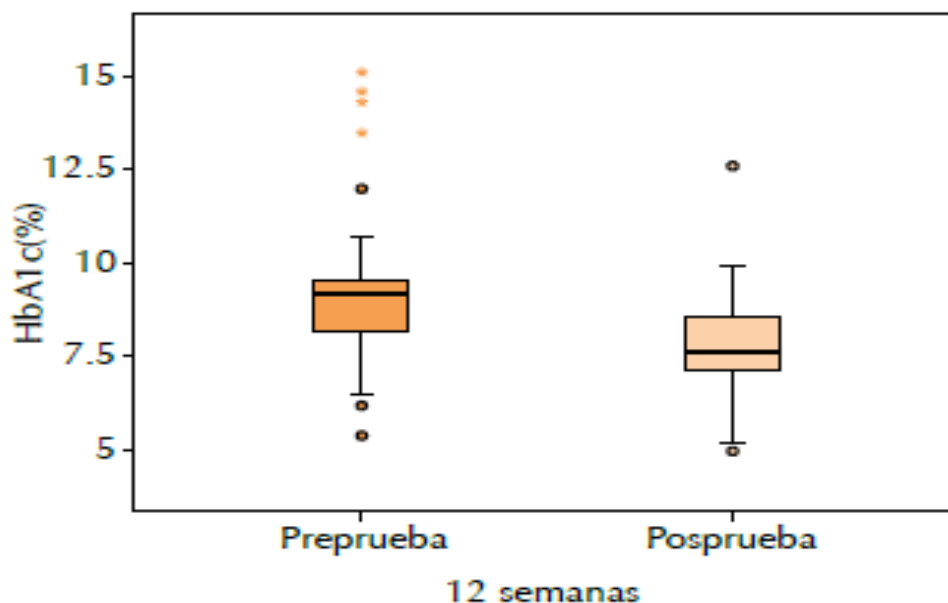
Al mismo tiempo, a cada sujeto se le efectuó una valoración clínica completa; fueron referidos al nutricionista para lineamientos dietéticos específicos y disminuir el riesgo de claudicación en la dieta. Por otra parte, a cada paciente se le comunicó acerca del tratamiento con Liraglutida, de sus beneficios, efectos adversos, disponibilidad, modo de administración y

dosificación. El tratamiento empezó con una dosis de 0.6 mg de Liraglutida subcutánea una vez al día; a partir de la segunda semana la dosis se duplicó, y a la tercera semana se mantuvo a 1.8 mg hasta la evaluación final. La administración en dosis incrementadas tuvo como finalidad reducir los efectos gastrointestinales.

Todavía cabe señalar que los resultados de este análisis demostraron que Liraglutide es efectivo para los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, ya que se pudo demostrar que el valor promedio de la HbA1c alcanzó una reducción del 1.8% en 12 semanas de tratamiento con Liraglutida (9.7 a 7.9%); este resultado fue estadísticamente significativo en cuanto a la efectividad de este medicamento para el tratamiento de esta patología.

Por lo tanto, este efecto puede atribuirse a múltiples mecanismos benéficos en el metabolismo de la glucosa. Entre estos se ha observado un aumento en la primera fase de secreción de insulina del 34%, incremento del número de las células β funcionales del 30 al 69%, reducción del 20% de las concentraciones posprandiales de glucagón y disminución de las concentraciones de glucosa en ayuno entre 15 y 44 mg/dl y posprandial entre 31 y 49 mg/dL respectivamente.

Figura 16. Tabla comparativa de los niveles de HbA1c



Nota: Figura tomada de Sansores, Marín & Díaz, 2015, p. 141.

Con respecto al estudio realizado en Corea del Sur, prospectivo, observacional, con el fin de evaluar seguridad y eficacia de Exenatide, se tomaron en cuenta adultos mayores de 18 años ya diagnosticados con diabetes mellitus previamente; las variables para la efectividad se establecieron después de 20 semanas de tratamiento; el total de población estudiada fue de 1269 pacientes, de los cuales fueron tratados con Exenatide dos veces al día iniciando con una dosis de 5µg durante el primer mes, duplicándose al siguiente mes 10 µg si así el medico lo establecía; al mismo tiempo, se mantuvieron los usos con tratamientos antidiabéticos anteriores, se les asignó terapia de modificación de estilo de vida, educación sobre la dieta, al igual que ejercicio, cabe destacar que solo 764 terminaron el tratamiento por 20 semanas. (Hwang, Kim, Jo, Yang, Cho & Lee, 2017, p. 2).

De igual manera, el control de la glucemia por medio de la acción corta Exenatida dos veces al día fue eficaz en la reducción de HbA1c en un 0,61% para una dosis de 5 µg, y 0,83% respectivamente para 10 µg en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Cabe destacar que hubo una reducción significativa en la glucosa plasmática en ayunas, en los pacientes analizados con una disminución de 15,12 mg / dL, y HbA1c 0,75% en promedio de las dos dosis utilizadas en el estudio.

Según Sánchez et al., (2018) “describen que los sujetos que cambien Exenatide de acción corta al de liberación prolongada pueden manifestar incrementos transitorios de la glucemia, que afectan la eficacia del medicamento, pero que generalmente mejoran durante el pasar de primeras semanas de tratamiento”. (p. 1).

Por lo que se refiere a la eficacia de Liraglutide en el programa LEAD, por sus siglas en inglés (Liraglutide Effect and Action in Diabetes), fue diseñado con el fin de aclarar la eficacia y seguridad de Liraglutida en distintas fases de la evolución y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, y se compone básicamente de seis estudios fase 3 aleatorizados, controlados, doble ciego

en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 descontrolada. Este programa incluyó a 4,456 pacientes de 40 países, de los que 2,739 fueron medicados con Liraglutida. Cabe resaltar que en todas las investigaciones la dosis de inicio fue de 0.6 mg/día la primera semana, duplicándose en la segunda y manteniendo una dosis de 1.8 mg/día a partir de la tercera. (Guajardo, S. et al., 2011, p. 144).

Tabla 9. Resumen de los estudios LEAD

	<i>LEAD 3</i> <i>Monoterapia</i>	<i>LEAD 2</i> <i>Metformina</i> <i>combinada</i>	<i>LEAD 1</i> <i>SU*</i> <i>combinada</i>	<i>LEAD 4</i> <i>Met* + TZD*</i> <i>combinados</i>	<i>LEAD 5</i> <i>Met* + SU*</i> <i>combinados</i>	<i>Lead 6 Met*+/-</i> <i>SU* combina-</i> <i>dos</i>
Pacientes aleatorizados	746	1091	1041	533	581	464
Duración del estudio (semanas)	52	26	26	26	26	26
Edad (años)	53.0	56.8	56.1	55.1	57.5	56.7
Duración de la diabetes (años)	5.4	7.4	7.9	9.2	9.4	8.2
GPA** (mg/dL)	171	180	174.4	181.8	165.6	172.8
HbA _{1c} (%)	8.3	8.4	8.4	8.3	8.2	8.2
IMC (kg/m ²)	33.1	31.0	30.0	33.5	30.5	32.9
Peso (kg)	98.8	88.6	81.6	96.3	85.4	93.1

Nota: Tabla tomada de Guajardo, S. et al., 2011, p. 146.

Hay que mencionar, además, que LEAD 1 compara Liraglutida con Rosiglitazona y placebo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con Glimpirida, incluyó a 1,041 sujetos de entre 18 y 80 años con la patología establecida, provenientes de Europa y Asia durante un periodo de 26 semanas, con un 70% de terapia combinada, con $IMC \leq 45 \text{ kg/m}^2$ y cifras de HbA1c entre el 7 y el 11% en monoterapia, y entre el 7 y el 10% en terapia combinada. Los resultados del estudio arrojaron que el uso de Glimpirida con Liraglutida, a una dosis de 1.2 o 1.8 mg, causó mayores reducciones en HbA1c (-1.1%), en comparación con Glimpirida con placebo (-0.4%). La reducción en la glucosa posprandial fue mayor con Liraglutida a dosis de 1.2 y 1.8 mg (-45 y -48.6 mg/dL), comparada con el placebo (-7.2 mg/dL) o Rosiglitazona (-32.4 mg/dL). (Bayón, Barriga, Litwak, 2010, p. 44).

Por otra parte, LEAD 2 compara la eficacia de Metformina más Liraglutide en dosis de 0.6 mg, 1.2 mg, 1.8 mg versus la combinación de Metformina y Glimpirida en dosis de 4mg/día o placebo, se analizaron a 1091 sujetos con DM2 durante un periodo de 26 semanas. De los pacientes que participaron, el 34% recibía solo monoterapia, mientras que el 67% tenía terapia combinada; el objetivo de la investigación era evaluar los niveles de glucosa plasmática después de las 26 semanas.

La investigación demostró que la eficacia de la reducción de HbA1c fue significativamente comparable entre ambas combinaciones, con una media de descensos de 1.0% para Glimpirida y Liraglutide en dosis de 1.8 mg y 1.2mg; no obstante, la reducción para una dosis de liraglutide de 0.6 mg fue de 0.7%, mientras tanto el placebo aumentó 0.1%.

Así mismo, LEAD 3 incluyó a 746 sujetos con DM2 de reciente evolución, para comparar la eficacia y seguridad en monoterapia Liraglutide en dosis de 1.2 o 1.8 mg versus Glimperida a una dosis de 8 mg durante un periodo de 52 semanas, la población elegida para este análisis provenía de México y Estados Unidos, en un rango de edad de 18- 80 años, los pacientes elegidos tenían en promedio una edad de 51.8 ± 9.9 años ya establecidos con DM2 y con $IMC \leq 45 \text{ kg/m}^2$, los resultados de este análisis demostraron que Liraglutide disminuyó la HbA1c 0.84%

con Liraglutida, a una dosis de 1.2 mg, y de 1.14% con el mismo fármaco a una dosis de 1.8 mg, mientras que Glimepirida lo hizo en un 0.51%. (Guajardo, S. et al., 2011, p. 146).

Por su parte, LEAD 4 compara la eficacia y seguridad de utilizar terapias triples en pacientes con DM2 no controlada, por lo cual se compara el uso de Liraglutide, Metformina y Rosiglitazona versus Liraglutide, Metformina y Sulfunilurea. El tiempo de la investigación fue de 26 semanas, el cual incluyó a 533 pacientes, de los cuales el 20% de la población utilizaba como tratamiento monoterapia, y el 80% restante terapia combinada con dos agentes antidiabéticos orales, provenientes de Estados Unidos y Canadá.

Los resultados reflejaron reducción significativa en los valores de HbA1c de $-1.5\% \pm 0.1\%$ liraglutide, para las dosis de 1.2 mg y 1.8 mg, mientras que para el placebo fue de $0.5\pm/-0.1\%$. La glucemia plasmática en ayunas disminuyó por 40, 44 y 8 mg/dl en el grupo de 1.2, 1.8 mg de liraglutide y placebo respectivamente, mientras que la glucemia posprandial a los 90 minutos disminuyó 47, 49 y 8mg/dl, por lo cual se determinó la efectividad de Liraglutide en terapia triple.

Simultáneamente, LEAD 5 evalúa la eficacia y seguridad de Liraglutide en combinación con Glimepirida y Metformina versus tratamiento combinado de Glimepirida y Metformina versus Insulina Glargina, durante 26 semanas, e incluyó a 581 pacientes. El estudio mostró una reducción significativa en la HbA1c con la adición de liraglutida, en comparación con insulina glargina (-1.33% versus -1.09%) o placebo (-1.09%). La reducción de HbA1c con liraglutide fue $> 0.2\%$ que la reducción lograda con Insulina Glargina, resultando en una diferencia estadísticamente significativa. (Bayón et al., 2010, p. 45).

Tabla 10. Tabla comparativa de los estudios LEAD

<i>Estudios</i>	<i>HbA1c basal (%)</i>	<i>HbA1c final (%)</i>	<i>GPA* basal (mg/dl)</i>	<i>GPA* final (mg/dl)</i>	<i>Cambio en el peso corporal (kg)</i>
LEAD 3²²					
<i>Monoterapia</i>					
Liraglutida 1.2 mg	8.2	7.5	167.4	154.8	-2.1
Liraglutida 1.8 mg	8.2	7.2	171	149.4	-2.5
Glimepirida 8 mg	8.2	7.8	171	167.4	+1.1
LEAD 1²⁰					
<i>Adición a glimepirida</i>					
Liraglutida 1.2 mg	8.5	7.5	176.4	151.2	+0.3
Liraglutida 1.8 mg	8.4	7.5	180.0	149.4	-0.2
Rosiglitazona 4 mg	8.4	8.0	171.0	163.8	+2.1
Placebo	8.4	8.7	178.2	192.6	-0.1
LEAD 2²¹					
<i>Adición a metformina</i>					
Liraglutida 1.2 mg	8.3	7.5	178.2	151.2	-2.6
Liraglutida 1.8 mg	8.4	7.5	181.8	153.0	-2.8
Glimepirida 4 mg	8.4	7.5	180.0	158.4	+1.0
Placebo	8.4	8.6	185.4	192.6	-1.5
LEAD 4²³					
<i>Adición a metformina + rosiglitazona</i>					
Liraglutida 1.2 mg	8.3	7.0	181.8	138.6	-1.0
Liraglutida 1.8 mg	8.3	7.1	185.4	136.8	-2.0
Placebo	8.3	7.9	180.0	171.0	+0.6
LEAD 5²⁴					
<i>Adición a metformina + glimepirida</i>					
Liraglutida 1.8 mg	8.3	7.0	163.8	138.6	-1.8
Insulina glargina	8.2	7.2	163.8	133.2	-1.6
Placebo	8.3	8.1	169.2	180.0	-0.4
LEAD 6²⁶					
<i>Adición a metformina y/o sulfonilureas</i>					
Liraglutida 1.8 mg	8.2	7.0	176.4	147.4	-3.24
Exenatida 10 µg dos veces al día	8.1	7.3	171.0	160.2	-2.87

Nota: Tabla tomada de Guajardo et al., 2011, p. 147.

Por su parte, el estudio AMIGO se compone de 3 ensayos de Fase tres randomizados, doble ciego durante 30 semanas, que evaluó la eficacia de Exenatida en dosis de 5 µg y 10 µg día asociado a hipoglucemiantes orales versus hipoglucemiantes orales solos; en cuanto al estudio AMIGO 1, se compone del uso Exenatida más sulfonilurea en comparación con sulfonilurea sola;

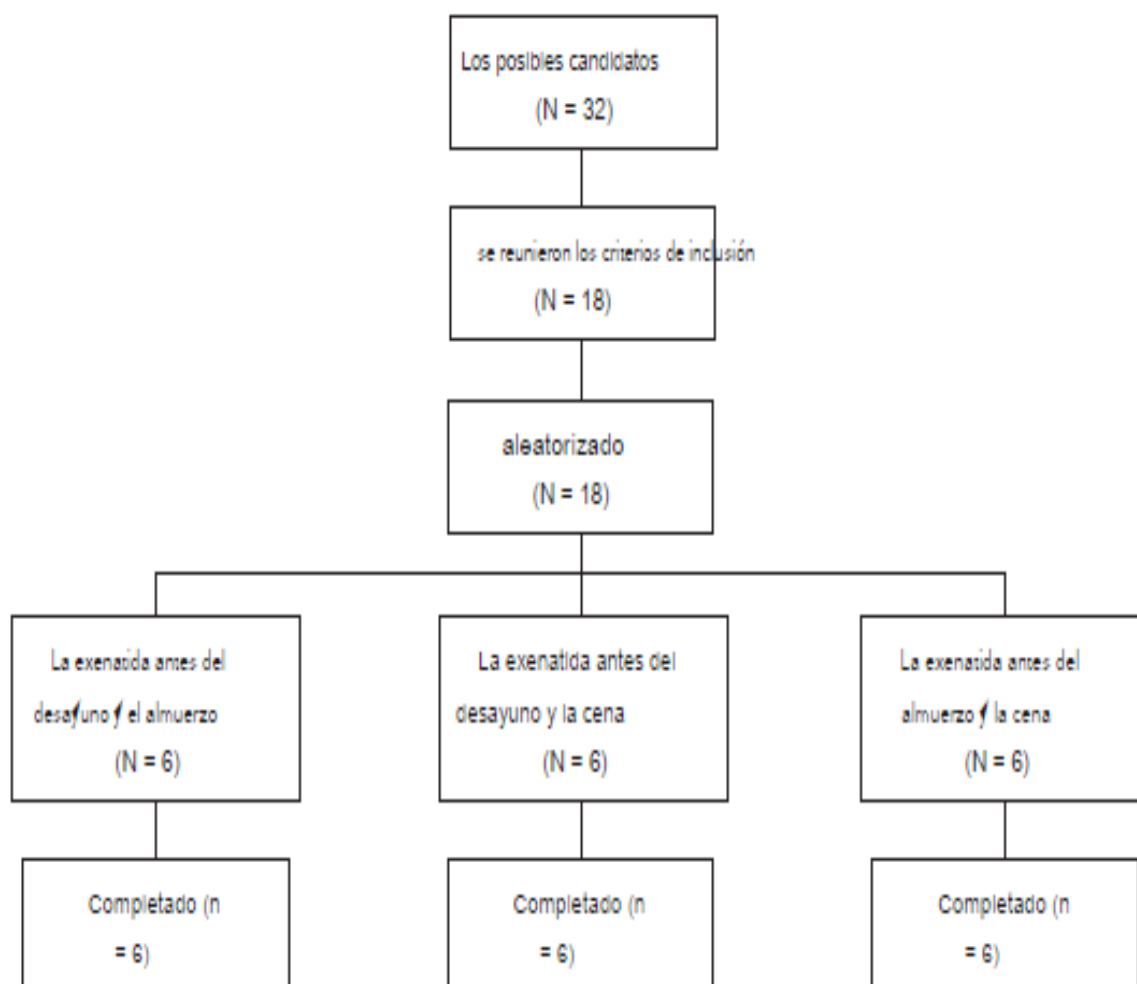
la segunda fase del estudio denominado AMIGO 2 comparó la eficacia de Exenatida con el uso concomitante con Metformina, en comparación con este mismo solo (AMIGO 2); simultáneamente, el estudio AMIGO 3 compara la terapia triple de Exenatida asociado a Metformina y Sulfonilureas versus la terapia doble de Metformina y Sulfonilurea solos. (Bayón et al., 2010, p. 41).

Se debe agregar que el porcentaje de pacientes, que presentó una disminución de la HbA1c < 7%, al finalizar la investigación fue del 30 al 46% en los que recibieron hipoglucemiantes orales, en conjunto con Exenatida 10ug versus del 7 al 11% en los que solo recibieron hipoglucemiantes orales sin Exenatida; no obstante, los sujetos que completaron el tratamiento durante dos años de seguimiento en la fase no controlada (n: 283) se encontraron reducciones sostenidas de HbA1c del 1.1%, en cuanto a la glucemia plasmática en ayunas disminuyó en 25.2 mg/dl.

Según Orme, Nguyen, Lu & Tomas (2017) plantean en su metaanálisis de ensayos, donde compara la eficacia de todos los Análogos de GLP-1 en la reducción de la HbA1c, y los resultados determinaron en estadística que Dulaglutide, Exenatida semanal y Liraglutida son eficaces en la reducción absoluta en HbA1c a los 6 meses entre 0,9% -1,4%, en comparación con el placebo, y que fue significativamente mejor que la Exenatida dos veces al día. Albiglutida no fue significativamente diferente de Exenatida dos veces al día. (p. 115).

Por su parte, Abundi, Heredia, Rubio & Ortiz (2016) describen, en su ensayo clínico, randomizado, abierto, realizado durante un mes, en 18 adultos, con el fin de determinar el efecto de Exenatide en una dosis de 5 µg dos veces al día a diferentes horarios, para evaluar los efectos sobre la HbA1c en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, sobrepeso e inadecuado control glucémico con Metformina como monoterapia. Durante el estudio, todos los sujetos medicados con Exenatide continuaron el tratamiento con Metformina, y se les distribuyó de forma aleatoria a cada seis sujetos un horario de aplicación preprandial de Exenatida, al grupo a) desayuno y comida; al grupo b) desayuno y cena, y al c) comida y cena. Cuatro semanas después, se midió glucosa cada hora durante 24 h. (pp. 129-132).

Figura 17. Diagrama de Flujo de estudio



Nota: Figura tomada de Abundi, Heredia, Rubio, Ortiz, 2016, p. 132.

Por lo que respecta a los resultados de los 32 pacientes que fueron posibles candidatos, solo 18 cumplieron con los criterios de inclusión, y fueron fijados al azar, para recibir el tratamiento con Exenatide ajustado a los diferentes horarios previamente establecidos; en la administración, antes del desayuno y el almuerzo, se redujo significativamente, en comparación con los otros horarios. En cuanto a la administración antes del desayuno y la cena no se observaron cambios. Mientras tanto, con la administración antes del almuerzo y la cena,

reducciones significativas en el IMC, TC, y LDL-C. Por lo tanto, los autores concluyeron que Exenatida antes del desayuno y la comida parece lograr mejor control glucémico.

Tabla 11. Comparación de resultados de los horarios de dosificación con Exenatide

	Desayuno almuerzo*		Desayuno / Cena *		Almuerzo cena*	
	Basal (n = 6)	Final (n = 6)	Basal (n = 6)	Final (n = 6)	Basal (n = 6)	Final (n = 6)
Años de edad	44.6 ± 10.4		44.3 ± 6.5		49.6 ± 3.2	
Peso, kg	89.0 ± 13.9	87.6 ± 13.1	89.9 ± 20.2	89.6 ± 20.5	81.7 ± 12.5	80.6 ± 11.6
IMC, kg / m ²	33.5 ± 4.1	33.0 ± 3.7	33.9 ± 4.3	33.8 ± 4.1	32.0 ± 5.0	31.4 ± 4.8 _†
SBP, mm / Hg	125,3 ± 5.5	125,1 ± 11.0	129,8 ± 6.7	129,6 ± 7.0	125,5 ± 8.3	119,6 ± 15.0
DBP, mm / Hg	77.5 ± 4.0	74.1 ± 4.9	77.6 ± 4.6	80.0 ± 5.4	78.5 ± 5.2	76.1 ± 5.1
La glucosa, mmol / l	8.8 ± 1.8	7.2 ± 1.2 _†	7.5 ± 1.7	6.6 ± 1.6	8.5 ± 1.4	7.6 ± 2.2
MAGE, mmol / l	4.5 ± 1.8	2.9 ± 1.3	2.7 ± 0.8	2.5 ± 0.7	3.9 ± 2.1	3.6 ± 1.4
AUC de la glucosa, mmol * h / l	225,4 ± 61.6	167.3 ± 36.3 _†	202.3 ± 66.3	165,6 ± 28.1	215,4 ± 63.0	186,0 ± 46.8
TC, mmol / l	5.4 ± 0.7	5.2 ± 0.8	4.5 ± 1.0	4.3 ± 0.6	5.0 ± 0.9	4.5 ± 0.9 _†
Los triglicéridos, mmol / l	2.7 ± 0.8	2.7 ± 1.1	2.0 ± 0.2	1.7 ± 0.4	2.2 ± 1.0	2.4 ± 0.6
HDL-C, mmol / l	1.2 ± 0.3	1.1 ± 0.3	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2	1.0 ± 0.3	0.9 ± 0.1
LDL-C, mmol / l	2.9 ± 0.7	1.3 ± 0.6	2.5 ± 0.9	0.8 ± 0.2	3.0 ± 1.0	2.4 ± 0.8 _†

Nota: Tabla tomada de Abundis, Heredia, Rubio, Ortiz, 2016, p.132.

Sobre el análisis realizado por Martínez, Penfornis, Gautier, Eschwége, Charpentier, Bouzidi & Gourdy (2017), plantean analizar la eficacia de Liraglutide en pacientes con Diabetes

Mellitus:}); la población seleccionada fue de 3152 adultos, con diagnóstico previo de la enfermedad. Los sujetos fueron evaluados en dos grupos; el primer grupo fue de sujetos tratados por médicos de atención primaria, 1398 pacientes con una edad promedio de 60 años y el segundo grupo tratados por especialista 1754 sujetos, con una edad media promedio de 57.6 años; el criterio de valoración principal del estudio fue determinar el porcentaje de pacientes que siguen usando Liraglutida, y el cumplimiento del objetivo de la ADA de hemoglobina glicosilada (HbA 1c) $\leq 7,0\%$ a los 2 años de tratamiento. (pp. 677-680).

Los resultados de la investigación indica que el control de la glucémico con Liraglutide, desde el inicio hasta el final del estudio, determinó que la reducción de HbA 1c fue de mejor rendimiento en los pacientes tratados por médicos de atención primaria, con una reducción de -1.22 versus el -0.80 de los pacientes tratados por especialistas. En cuanto a la disminución de glucosa plasmática en ayunas, al inicio fue significativo en -39 mg/dl en pacientes tratados con PCP y -23 mg / dL en los pacientes tratados con especialistas.

Categoría 2. Seguridad de Byetta o (Exenatide) y Victoza o (Liraglutide) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Según Guajardo, S. et al., (2011) plantean que es necesario aclarar que para iniciar el análisis de la seguridad y la tolerabilidad es conveniente tener claros estos conceptos. La seguridad se refiere a los efectos que deterioran de manera sustancial la salud del individuo en tanto que la tolerabilidad hace referencia a los efectos adversos que alteran el apego al tratamiento. Debe recordarse que todos los antidiabéticos existentes, incluida la insulina, plantean al clínico que los prescribe problemas relacionados con la seguridad y tolerabilidad. (p. 150).

En cuanto al uso continuo de Liraglutide por 12 semanas, a una dosis de 1.8 mg demostró una pérdida de peso de 7,5kg; así mismo, el colesterol total tuvo una reducción promedio de 23 mg/dl; en cuanto al colesterol, en el HDL se evidenció un incremento de 3,1 mg/dl, y una reducción del LDL de 6.5 mg/dl; mientras tanto, los triglicéridos se redujeron en 45.1 mg/dl; esto es realmente significativo, ya que la obesidad y la dislipidemias son unos de los factores de

riesgo más importantes para desarrollar otras patologías, como eventos cardiovasculares. (Sansores et al., 2015, p. 141).

Hay que mencionar, además, que el ensayo LEADER señaló beneficios de Liraglutide en pacientes diabéticos y cardiopatas, demostrando ser superior al placebo, con una disminución del riesgo relativo del 13% en la primera aparición de infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no mortal; así mismo, una disminución del 22% en la mortalidad por causas cardiovasculares. Este es el primer ensayo de seguridad cardiovascular basado en incretina, que ha demostrado un resultado efectivo a nivel cardiovascular. (Htike, Zaccardi, Chatterjee, Khunti & Davies, 2016, p. 133).

Por otro lado, el uso continuo de Exenatide dos veces al día, en una población de 1269 sujetos, no fue muy bien tolerado por los pacientes, debido a que 181 sujetos dejaron el tratamiento a las 8 semanas; posteriormente, 334 pacientes más abandonaron el tratamiento antes de las 20 semanas, quedando un remanente de 754 pacientes, que continuaron con el tratamiento medicamentoso hasta ser revisados para el respectivo análisis; sin embargo, se tuvieron que excluir a 32 pacientes más por falta de datos clínicos relevantes. Del total de pacientes que abandonaron el tratamiento con Exenatide, un total de 116 sujetos lo hicieron por efectos secundarios. La pérdida de peso de los 369 sujetos, que concluyeron el tratamiento con Exenatide dos veces al día, en respuesta a la disminución de la glucemia, fue de una reducción del 3,22kg (Hwang et al., 2017, p. 2).

Así mismo, se debe poner atención en la tolerabilidad, ya que la tasa de abandono definitivo de Exenatida de acción corta, debido a los eventos adversos, fue del 9,14%. Al tomando en cuenta al análisis de seguridad ejecutado a 754 que completaron el tratamiento durante 20 semanas con Exenatida, los eventos adversos graves fueron muy raros (0,8%); sin embargo, fueron reportados 173 casos (22,9%) de los eventos adversos. Por otra parte, los efectos secundarios que más se manifestaron fueron gastrointestinales, principalmente náuseas; en cuanto a casos de hipoglucemia, se reportaron 1,7% de los sujetos. Cuando se trata de eventos adversos graves, 6 casos fueron colecistitis, hiperglucemia, síndrome del manguito rotador, trastorno del tendón, úlcera de la piel diabética y celulitis.

Por su parte, Bayón et al. (2010) mencionan, en su estudio AMIGO, que la pérdida de peso por el uso de Exenatide durante 30 semanas, en combinación con otros hipoglucemiantes orales, fue de (4.7 kg), siendo del 50% el porcentaje de pacientes que alcanzó una HbA1c < 7%. Después de 82 semanas de tratamiento, mejoró el perfil lipídico y la presión arterial. En cuanto a las personas que presentaron efectos adversos, fue relativamente bajo entre las 30 semanas y dos años de la investigación entre el 5-6%; por otro lado, el riesgo de hipoglucemia estaba incrementado en los sujetos tratados con Sulfonilurea sola, en 36% de los tratados con Sulfonilureas y Exenatida, el 5.3%. (p. 41).

Tabla12. De efectos adversos de Exenatide dos veces al día

Adverse events	Number of patients (n = 754)	Number of events
Any adverse events	173 (22.94%)	246
Serious adverse events	6 (0.80%)	6
Gastro-intestinal adverse events	116 (15.38%)	154
Nausea	93 (12.33)	100
Vomiting	19 (2.52%)	19
Dyspepsia	8 (1.06%)	8
Constipation	7 (0.93%)	7
Diarrhoea	5 (0.66%)	5
Others	13 (1.72%)	15
Metabolic and endocrine adverse events	22 (2.92%)	23
Hypoglycaemia	13 (1.72%)	14
Others	9 (1.19%)	9
Neuropsychologic adverse events	25 (3.32%)	29
Dizziness	7 (0.93%)	7
Headache	6 (0.80%)	6
Anorexia	5 (0.66%)	5
Others	9 (1.19%)	11
Cardiovascular adverse events	5 (0.66%)	5
Respiratory system adverse events	3 (0.40%)	3
Urinary system adverse events	1 (0.13%)	1
Musculo-skeletal or generalized adverse events	16 (1.21%)	18
Others	11 (1.46%)	13

Nota: Tabla tomada de Hwang, Kim, Jo, Yang, Cho & Lee, 2017, p. 7.

En cuanto al estudio LEAD 1, describe que, en los cambios en el peso corporal con Liraglutida a una dosis de 1.8 mg, se evidenció una pérdida de peso de 0.2 kg; de igual manera, a una dosis de 1.2 mg se observó un aumento de peso de 0.3 kg; por su parte, el placebo mostró una disminución de 0.1 kg; mientras tanto, fueron menores que con Rosiglitazona, lo que evidenció un incremento de peso de 2.1 kg. (Guajardo, S. et al., 2011, p. 147).

Así mismo, LEAD 2 manifestó que la incidencia de hipoglucemia fue igual entre las personas que utilizaron Liraglutide y el placebo en un 3%, pero aumentó con la combinación de Glimepirida en un 17%. En cuanto a la reducción de peso, disminuyó en todos los grupos que utilizaron Liraglutide entre 1.8-2.8 kg, pero los pacientes que utilizaron Glimepirida aumentaron 1 kg. Las náuseas y vómitos se presentaron en un 11-19% de los sujetos que utilizaron Liraglutide versus 3-4% en los grupos placebo y Glimepirida. Cabe destacar que el estudio LEAD 3 demostró la misma seguridad en monoterapia en cuanto a la pérdida de peso. (Bayón et al., 2010, p. 44).

Por otro lado, en LEAD 4, la pérdida de peso en terapia triple con Liraglutide, Metformina y Rosiglitazona versus Liraglutide Metformina, Sulfunilurea, los resultados determinaron que la pérdida fue dosis-dependiente para liraglutida (1 kg con 1.2 mg y 2 kg con 1.8 mg); con el placebo se presentó incremento de peso (+0.6 kg). En cuanto a la presión arterial sistólica, se redujo entre 6.7 mmHg con una dosis de 1,2 mg de Liraglutide, y 5.6 mmHg con 1.8 mg de Liraglutide, mientras que con el placebo 1.2, 1.8 mg, respectivamente; así mismo, el péptido C y en HOMA-B Aumentaron. La mayor parte de los efectos adversos gastrointestinales ocurrieron de forma temprana y de manera transitoria; por su parte, los eventos de hipoglucemias fueron no severos.

Mientras tanto, el estudio LEAD 5 menciona, en la comparación de Liraglutide en combinación con Glimepirida y Metformina versus tratamiento combinado de Glimepirida y Metformina versus Insulina Glargina, que los sujetos que utilizaron liraglutide perdieron más

peso que los sujetos con tratamiento Glimperida y Metformina solo, mientras tanto que los pacientes que utilizaron Glargina presentaron aumento de peso. En cuanto a las náuseas, fue el efecto adverso más común en el grupo Liraglutide, y 5 sujetos presentaron hipoglucemias severas. (Guajardo, S. et al., 2011, p. 149).

Con respecto al metaanálisis realizado por Robinson, Holt, Rees, Randeva & O'Hare (2012) el cual incluía 32 ensayos, que buscaban evaluar los efectos de la Exenatida y Liraglutida sobre la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el peso corporal sobre pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, el resultado establece que la presión arterial sistólica disminuyó en promedio - 1,79 mm Hg (- 2,94 a - 0,64) de Exenatide mientras que para Liraglutide la disminución fue de en promedio - 2,39 mm Hg (- 3,35 a - 1,42) en comparación con el placebo, respectivamente. (pp. 9-11).

Así mismo, la reducción de la presión arterial diastólica no alcanzó significación estadística; para ambos medicamentos fue en promedio de - 0,54 mm Hg (- 1,15-0,07) versus placebo y - 0,50 mm Hg (- 1,24-0,24) versus control activo; por otra parte, el peso corporal disminuyó - 3,31 kg (- 4,05 a - 2,57) en comparación con él, que fue en promedio de - 1,22 kg (- 1,51 a - 0,93).

En relación con la pérdida de peso Jackson, Martin, Jones, Seal & Emanuel (2010) plantean que la pérdida de peso en los pacientes que son tratados con Liraglutide se debe a los efectos de los GLP-1, que suprimen el apetito y, por ende, disminuyen la ingesta de alimentos, tanto en pacientes con peso normal como en las personas obesas. De igual manera, también establece que la pérdida de peso dependerá de la dosis de medicamento que reciba el sujeto, teniendo un mejor rendimiento con Liraglutide 1.8mg diarios. (pp. 500-501).

Simultáneamente, esta investigación evaluó la incidencia de pancreatitis en los pacientes tratados con Liraglutide; en ensayos clínicos, la pancreatitis se informó en siete pacientes tratados con este medicamento, de los cuales cinco de los siete tenían pancreatitis aguda, y dos tenían la forma crónica. No obstante, un paciente tuvo pancreatitis necrosante y fallecido; sin embargo, la

causalidad clínica con Liraglutida no se pudo establecer o determinar que esta tuvo relación directa con esta muerte.

Posteriormente, otro caso de pancreatitis fue informado en relación con Liraglutida. En el estudio LEAD-1 se les realizó un diagnóstico a cinco pacientes, para determinar si pueden desarrollar pancreatitis, asignando el medicamento de manera aleatoria. Cada uno de esos pacientes completó el ensayo sin reportar pancreatitis como un evento adverso, y no hay evidencia concluyente que relacione el medicamento con el riesgo de pancreatitis o de cáncer de páncreas.

Por otra parte, Poyatos et al. describen que Exenatide de acción larga redujo el índice de masa corporal después de 6 meses en 1,9 (Kg/m²), la presión arterial sistólica en -2,6 (mmHg), la presión arterial diastólica en -0,7 (mmHg); en cuanto a las dislipidemias, este medicamento redujo los Triglicéridos 53,9 (mg/dl), el colesterol total en 26,9 (mg/dl), aumentando las cifras de Colesterol HDL en 1,2 (mg/dl), a su vez disminuyendo el LDL en 21, 2 (mg/dl). Estos datos demuestran la seguridad de la aplicación de Exenatide acción larga, a pacientes con Diabetes Mellitus y complicaciones. (p. 296).

Mientras tanto, en los resultados de la seguridad de Liraglutide, en la investigación realizada por Martínez et al. (2017), en la pérdida de peso por el uso del medicamento durante dos años en 3152 pacientes, determinaron que los sujetos tratados por médicos de atención primaria tuvieron un mejor rendimiento en este campo, con una pérdida de peso de -4,4 kg, e IMC fue de -1,5 kg/m², mientras que las personas tratadas por médicos especialistas fue de -3,8 kg con un IMC de -1,4 kg/m²; por lo cual, el estudio reveló que el uso de Liraglutide en la atención primaria es más efectivo y seguro contra Diabetes Mellitus tipo 2 y sus principales complicaciones.

Tabla 13. Comparación de la eficacia y seguridad en Atención primaria versus Especialista

	Médico de Atención Primaria	Médico Especialista
Cambio en HbA1c	- 1,22	-0,80
Cambio en la FPG	- 39	- 23
Cambio en el peso corporal	- 4,4	- 3,8
Cambio en el IMC	- 1,5	-1,4

Nota: Tabla tomada de Martínez et al., 2017, p. 681.

Categoría 3. Comparación de la eficacia y la seguridad de Byetta (Exenatide) y Victoza (Liraglutide)

Con lo que respecta a la eficacia comparativa de Exenatide y Liraglutide, Aylwin, C. (2016), plantea que ambos medicamentos han demostrado ser eficaces al reducir los niveles de HbA1c; no obstante, hay diferencias en la magnitud del efecto. El medicamento que es más eficaz en la reducción de la HbA1c es Liraglutide, con una disminución de -0,84% a una dosis de 1,2mg y -1,14% a una dosis de 1,8mg. Sin embargo, Exenatide de acción corta tiene ventajas en la reducción de la glicemia postprandial, ya que este medicamento de acción corta retarda el vaciamiento gástrico, lo cual explica la eficacia en la glicemia post prandial, pero este efecto se tiende a perder con el uso crónico atribuido a la taquifilaxis. (p. 240).

De igual manera, cabe destacar que la reducción de la HbA1c también fue significativa al comparar la eficacia de Liraglutide 1,8mg/día con Exenatide 10mcg dos veces al día. En usos concomitantes con medicamentos como Metformina, Sulfonilureas o combinación de ambos, liraglutida reflejó ser más efectiva en control de HbA1c, siendo significativamente mayor la reducción de la glucemia en ayunas.

Hay que mencionar, además, en cuanto a la comparación de la seguridad y tolerabilidad de estos medicamentos, que la pérdida de peso por el uso de ambos fármacos fue similar (-3kg); así mismo, los efectos adversos más frecuentes se relacionan con distintos grados de intolerancia gastrointestinal, como náuseas, vómitos y diarrea, especialmente las náuseas se presentan de un 8-57%; esta investigación refleja que se presentan menos en Exenatide de acción larga. En cuanto a la hipoglicemia, son de carácter leve; no obstante, en Liraglutide en monoterapia es del 8%, mientras que el de Exenatide oscila en el 7%, y se presentan fundamentalmente en pacientes tratados en forma concomitante con Sulfonilureas. (Htike et al., 2016, p. 133).

Por otra parte, las reacciones adversas en el sitio de inyección se relacionan con mayor incidencia a Exenatide de acción larga, produciendo nódulos en alrededor del 10%, prurito y eritema. En cuanto a la seguridad tiroidea, solo se ha descrito un caso de carcinoma capilar tiroideo, con el uso de Liraglutide; también, cabe destacar que a nivel de seguridad cardiovascular no hay muchos estudio;, sin embargo, Liraglutide es la única incretina que cuenta con un ensayo llamado LEADER, que demuestra seguridad cardiovascular, reduciendo el riesgo relativo del 13% en la primera aparición de infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no mortal; así mismo, hay una disminución del 22% en la mortalidad por causas cardiovasculares.

En relación con la de preocupación de que Exenatide y liraglutide pudieran generar pancreatitis a finales del 2000, dio hincapié a diversas investigaciones sobre este tema; una de las más recientes de base poblacional, que involucró a más de 12,000 pacientes hospitalizados por pancreatitis aguda en Dinamarca, determinó que el riesgo de pancreatitis en sujetos tratados con estos dos medicamentos seguía siendo bajo y comparable al de otras terapias para reducir la glucemia, por lo que se argumentó que no hay pruebas sólidas que relacionen a estos medicamentos con esta patología.

En cuanto a LEAD 6, compara la eficacia de Liraglutida una vez al día con Exenatide dos veces al día, en combinación con Metformina o Sulfonilurea durante 26 semanas, el cual evaluó a 464 pacientes, de los cuales a 233 sujetos se les administró Liraglutide 1.8 mg una vez al día, y a los 231 restantes se le administró Exenatide 10 ug dos. En cuanto al resultado del análisis, Liraglutide fue más efectivo que Exenatide en la disminución de la HbA1c -1.12% versus 0.79%, los sujetos que lograron reducir la HbA1c < 7%, 54% versus 43%; por otra parte, en la disminución de glucemia en ayunas -1.61 mmol/l versus -0.60mmol/l, pero fue menos efectivo en la reducción de glucemias posprandiales. (Bayón et al., 2010, p. 44).

Tabla 14. Seguridad y tolerabilidad de Exenatide y Liraglutide

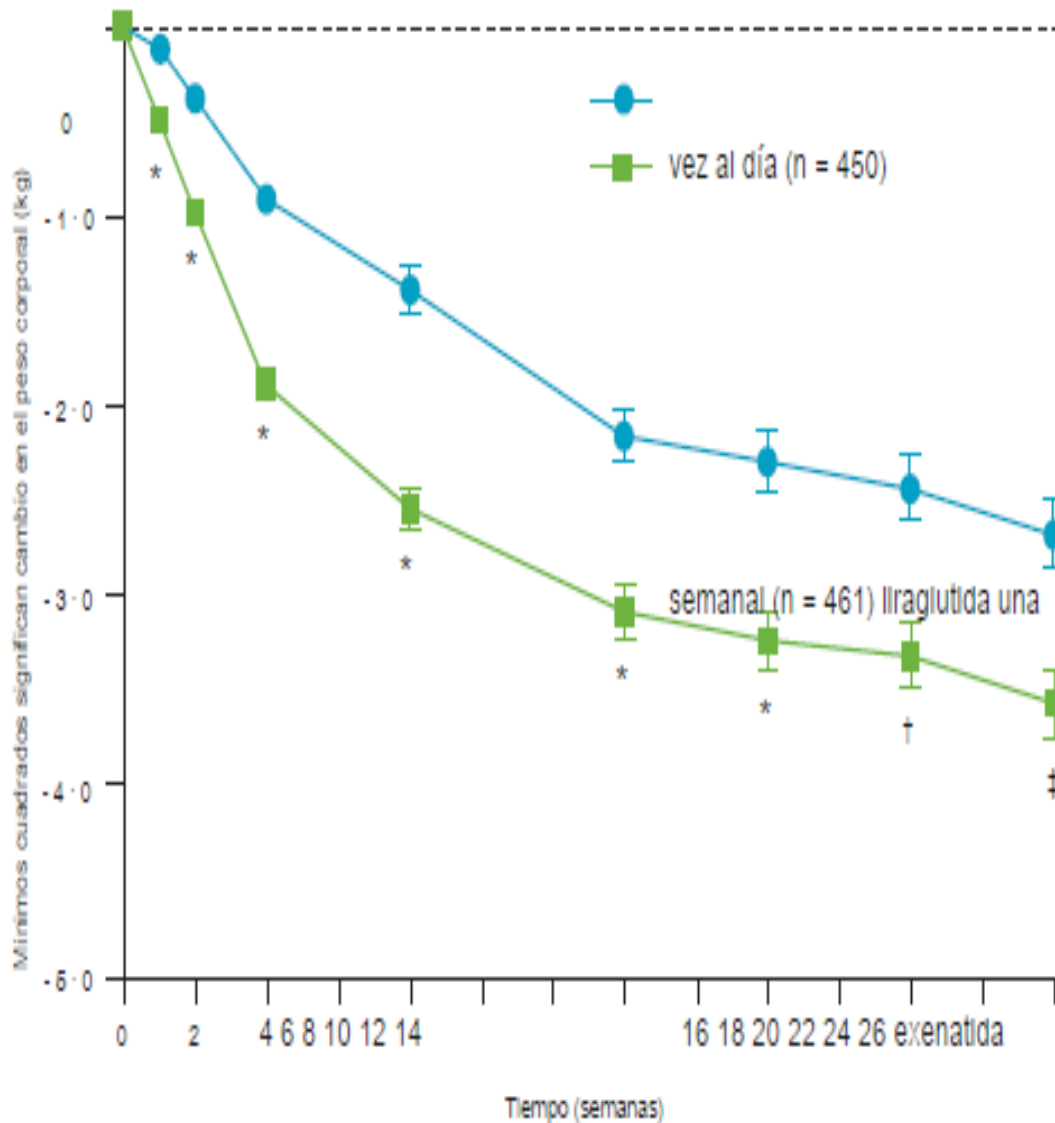
FÁRMACO	AR-GLP1 ACCIÓN CORTA EXENATIDA LIXISENATIDA	AR-GLP1 ACCIÓN PROLONGADA LIRAGLUTIDA- EXENATIDA LAR ALBIGLUTIDA-DULAGLUTIDA
Vida media	2-5 horas	12 horas-varios días
Glicemia en ayunas	Reducción modesta	Reducción importante
Glicemia post prandial	Reducción importante	Reducción modesta
Reducción de HbA1c	-0,5 a -1,2 %	-0,8 a -1,9%
Reducción de PA	3-4mm/Hg	Hasta 6mm/Hg
Reducción de peso	-1 a -4 kg	-2 a -4kg
Frecuencia cardíaca	No afecta o aumenta en 2-3 latidos/min	Moderado aumento de 3-5 latidos/min
Vaciamiento gástrico	Retardado	Sin efectos a largo plazo
Náuseas	20 - 57%, se atenúan en semanas o meses	10-40%, disminuyen en 4-8 semanas
Técnica de inyección	Simple	Requiere destreza para EXE-LAR
Reacción en sitio de inyección	Raro	Comunes. Raro con LIR
Formación anticuerpos	Alta con EXE y LIXI	Alta con EXE-LAR

Nota: Tabla tomada de Aylwin, C, 2016, p. 240.

Hay que mencionar, además, que la proporción de sujetos que lograron las metas de control fue también mayor para el grupo de pacientes con liraglutida: meta A1c <7%: 54 versus 43%. Por lo que respecta a la pérdida de peso (liraglutide -3.24 kg versus Exenatide -2.87 kg),

ambas drogas fueron bien toleradas, pero las náuseas fueron menos constantes, y las hipoglucemias leves menos frecuentes con Liraglutide que con Exenatide. Dos pacientes que recibían Exenatida y Sulfonilureas tuvieron un episodio de hipoglucemia severo.

Figura 18. Comparativa de pérdida de peso



Nota: Figura tomada de Buse et al., 2013.

Por lo que respecta al efecto de Liraglutide sobre la función de célula beta, así como Exenatida, diversos estudios en humanos han demostrado mejorar su función; al mismo tiempo, Liraglutide provoca una disminución en la presión arterial sistólica de hasta 3.6 mmHg; parte de

este efecto no es atribuido al descenso de peso, ya que el descenso de tensión arterial ocurre después de dos semanas de iniciar el tratamiento.

El siguiente punto trata de una investigación comparativa de Exenatide de acción larga versus Liraglutide, realizada en 19 países, durante 26 semanas, el cual es multicéntrico, abierto, aleatorizado, entre el 11 de enero de 2010 y el 17 de enero de 2011. Los pacientes están incluidos con concentración de HbA1c entre el 7% y el 11%, con un índice de masa corporal de 45 kg/m², además de mantener un peso corporal estable durante al menos 3 meses. La población evaluada fue de 1195 pacientes, de los cuales 283 no fueron elegidos, y los 912 pacientes restantes se distribuyeron de la siguiente manera: a 461 pacientes se les administró Exenatide, a una dosis de 2mg a la semana, mientras que a los 450 pacientes restantes se les administró Liraglutide, en dosis de 0.6, 1.2, 1.8 mg una vez al día. (Buse et al., 2013, p. 118).

Hay que mencionar, además, que de los 912 pacientes elegibles fueron asignados 59 sujetos (13%), de 450 pacientes que recibieron Liraglutida descontinuaron el tratamiento y 61 pacientes (13%), de 461 que recibieron Exenatida, lo interrumpieron antes de las 26 semanas. En las primeras 4 semanas de investigación durante la titulación, 15 pacientes en el grupo de Liraglutida interrumpieron, debido a eventos gastrointestinales emergentes del tratamiento, frente a ninguno en el grupo de Exenatida, y características basales fueron similares entre los grupos.

Al mismo tiempo los resultados de pacientes que recibieron Liraglutida y Exenatida alcanzaron disminuir la HbA1c menos del 7%. Ambos tratamientos se asociaron con una disminución progresiva en el peso. No obstante, en los sujetos que tomaron Liraglutida fue más representativa la pérdida de peso, independiente del índice de masa corporal. A las 26 semanas, la glucosa en ayuno disminuyó para ambos grupos; sin embargo, fue mayor en lo pacientes que utilizaron Liraglutide, y en cuanto a disminución de la presión arterial fueron similares. (Véase la tabla 15).

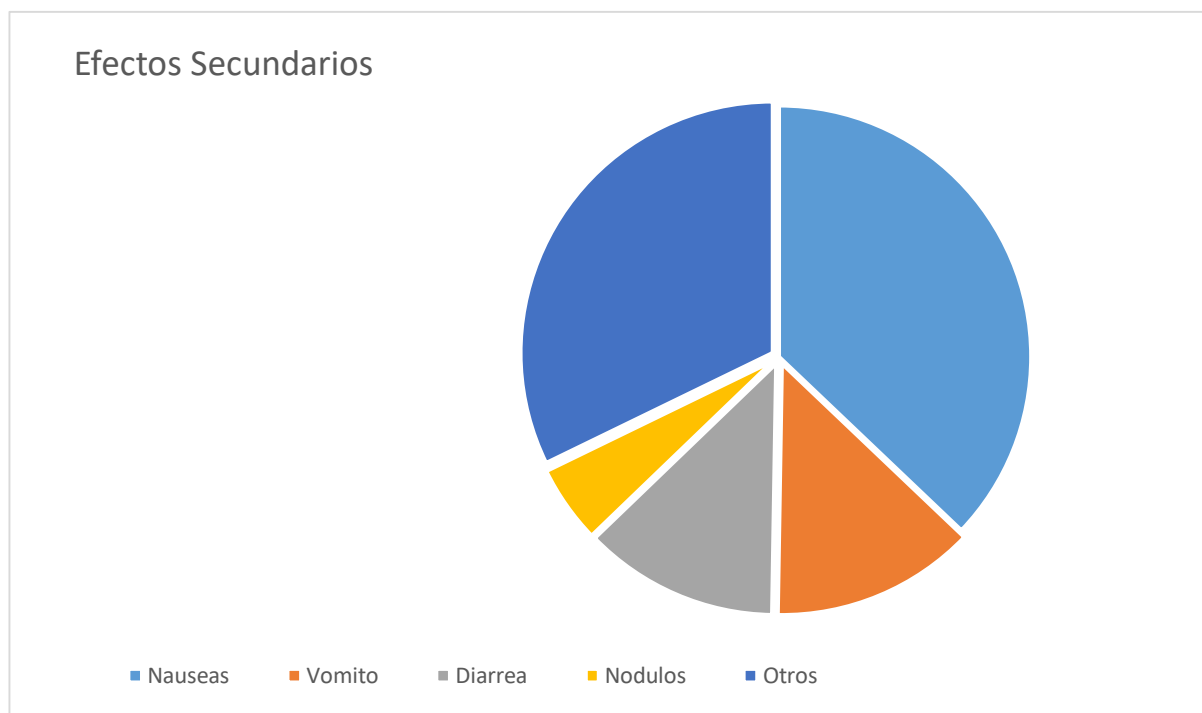
Tabla 15. Tabla comparativa de eficacia entre Exenatide versus Liraglutide		
HbA1c	Exenatide	Liraglutide
Todos los pacientes	-1.28%	-1.48%
<9%	-1.05%	-1.20%
≥9%	-1.75%	-2.04%
Glucosa sérica en ayunas (mmol / L)	-1.76	-2.12
Reducción de peso (kg) todos los pacientes	-2.68	-3.57
La presión arterial sistólica (mm Hg)	-2.48	-3.45
La presión arterial diastólica (mm Hg)	-0.49	-0.51
HDL (mmol/L)	0.02	0.02
LDL (mmol/L)	-0.05	-0.09

Nota: Tabla tomada de Buse et al., 2013, p. 118.

En relación con los eventos adversos más comunes, fueron principalmente gastrointestinales en ambos grupos, con una mayor incidencia de náuseas, diarrea y vómitos en sujetos del grupo de Liraglutida, en comparación con Exenatida; estos efectos se desarrollaron con mayor frecuencia al inicio del tratamiento, con una incidencia decreciente en el tiempo. Sin embargo, de 24 sujetos (5%) que fueron tratados con Liraglutida interrumpieron el tratamiento, debido a eventos adversos emergentes, en comparación con 12 (3%) del grupo de Exenatida; no obstante, los nódulos en el sitio de la inyección fueron más frecuentes con Exenatida. Cabe destacar que los eventos adversos más graves se presentaron en Exenatida; así mismo, cuatro pacientes (dos en cada grupo) murieron.

En relación con los efectos adversos, Sun et al. (2012) evaluaron el impacto de las dosis de Exenatide y Liraglutide con respecto a los efectos secundarios de estos medicamentos, para lo cual analizaron un metaanálisis y extrajeron que 35 estudios mencionaban que 12810 pacientes presentaron náuseas, mientras 32 estudios determinaron que 12412 sujetos presentaron vómitos, y que 28 incluyeron a 11632 pacientes, quienes manifestaron diarrea. No obstante, la comparación de Exenatide a una dosis 10 microgramos versus placebo determinó que este presentaba una incidencia mayor de náuseas con respecto al placebo. (p. 3).

Por su parte, los resultados del análisis revelaron que tanto los pacientes que fueron medicados con Exenatide como con Liraglutide presentaron un aumento de las probabilidades de presentar un efecto secundario importante a nivel gastrointestinal; sin embargo, los efectos adversos tendían a disminuir antes de las 26 semanas; además, cabe destacar que Exenatide tiene mayor mayor incidencia de náuseas (37.13%) y vómitos (13.13%) en contraste con otros tratamientos, y pacientes con LIR1.8 tuvieron mayor incidencia de diarrea (12,52%), lo que indica que ambos medicamentos tuvieron problemas relacionado con el tratamiento.

Figura 19. Efectos secundarios principales

Nota: Figura tomada de Carnelossi, p. 5.

Según Carnelossi & Toledo (2011), plantean que Liraglutide estimula la secreción de insulina y mejora la función de la célula β (incluyendo la restauración de la sensibilidad a la glucosa) de una manera dependiente de la glucosa, lo que contribuye a reducir la concentración de glucosa en sangre, por lo cual este mecanismo explica que este medicamento es más eficaz que Exenatide. Además, disminuye inapropiadamente la elevada secreción de glucagón, también de una manera dependiente de la glucosa, lo que resulta en la reducción de la producción de glucosa hepática. (p. 4).

En cuanto a las características farmacocinéticas de Exenatide, tiene una homología del 50% con respecto al GLP-1 humano, y la vía de eliminación es renal por filtrado glomerular. Luego de una inyección subcutánea de 10 ug de Exenatida, se alcanzan niveles en rango insulínico por 5-6 h. Es administrado en dos dosis diarias o una dosis semanal. Por otra parte, Liraglutide presenta una homología del 97% con el GLP-1 humano, pero a diferencia del mismo, presenta una lenta absorción y degradación.

Tabla 16. Comparación de Efectos adversos entre Exenatide versus Liraglutide

	La exenatida (N = 461)	Liraglutida (N = 450)
Los pacientes con uno o más eventos adversos *	283 (61%)	307 (68%)
Los eventos adversos que ocurren en $\geq 2\%$ de los pacientes *		
náusea	43 (9%)	93 (21%)
Diarrea	28 (6%)	59 (13%)
Dolor de cabeza	27 (6%)	38 (8%)
vómitos	17 (4%)	48 (11%)
nasofaringitis	31 (7%)	32 (7%)
nódulo lugar de la inyección	48 (10%)	5 (1%)
Disminución del apetito	17 (4%)	29 (6%)
Estreñimiento	21 (5%)	22 (5%)
Dispepsia	11 (2%)	27 (6%)
respuesta terapéutica Unexpected	11 (2%)	27 (6%)
Mareo	13 (3%)	15 (3%)
Infección del tracto respiratorio superior	12 (3%)	12 (3%)
Dolor abdominal	12 (3%)	8 (2%)
Bronquitis	10 (2%)	8 (2%)
nódulo subcutáneo	18 (4%)	0
prurito lugar de la inyección	15 (3%)	1 (<1%)
eritema lugar de la inyección	10 (2%)	3 (<1%)
Nódulo	12 (3%)	0
Los pacientes con uno o más eventos adversos graves	13 (3%)	7 (2%)

Nota: Tabla tomada de Buse et al., 2013, p. 118.

Hay que mencionar además que dicho perfil farmacocinético se produce por tener una cadena lateral de ácido graso (palmitato) y la sustitución de un aminoácido. Gracias a su interacción con la albúmina y a la capacidad de formar agregados en el tejido subcutáneo logra un tiempo de máxima concentración de 9-14 h y una vida media de hasta 13 h después de la administración subcutánea por lo tanto estas características hacen que Liraglutide tenga mejores resultados en la reducción de la glucemia. (Bayón et al., 2010, p. 44.

Tabla 17. Comparación de las características Farmacológicas de los Agonista de GLP-1

Fármaco	Base peptídica	Vida media	T Max	Dosis	Administración
Exenatide acción corta	Exenatide 4	2,4 hrs	2,1 hrs	5 µg/ 2v al día inicial 10 µg/2v día máximo	2 veces al día antes de las comidas
Liraglutide	GLP-1	11-15 hrs	9-12 hrs	0,6 mg inicial 18mg máximo	1 vez al día sin relación con las comidas
Exenatide Acción larga	Exenatide 4	2,4 hrs	2 semanas	2 mg semanales no requiere titulación	1 vez/ por semana sin relación con las comidas

Nota: Tabla tomada de Aylwin, C, 2016, p. 238.

Según Stauder, Enginee, Elton, Penfornis & Edelman (2014) plantean, en su investigación, la comparación de los dispositivos de pluma con los cuales se administra Exenatide versus Liraglutide y Lixinitide. La población evaluada en orden aleatorio fue de 30 participantes con DM2; 15 pacientes provenían de Alemania y 15 del Reino Unido; el 25% de los participantes tenían que tener una discapacidad visual y el 25% deterioro de la destreza manual, y la edad media de los participantes fue de 60 años. El orden en el que ellos probaron cada dispositivo fue aleatorio, usando un diseño de 3x3 cuadrados latinos, para evitar el sesgo de aprendizaje del usuario. Los participantes recibieron el folleto de instrucciones al paciente, específico del país del fabricante para cada dispositivo. (p. 124).

Con respecto a los resultados, se determinó que un total de 19 (63%) participantes que nunca habían utilizado antes un dispositivo de inyección, 9 pacientes (30%) tenían experiencia con la inyección de insulina. En total, 8 participantes (26%) tenían un deterioro visual (ceguera parcial debido a cataratas, degeneración macular o glaucoma) y 6 participantes (20%) tenían deterioro en la destreza manual (artritis en las manos); por lo cual, el estudio estableció que el desempeño de éxito con el lápiz Liraglutida, frente a la pluma de Exenatida, no fue significativa.

En cuanto a la comparación de la eficacia de Liraglutide versus Exenatide, cuando en combinación con Metformina o Sulfonilurea, en un estudio abierto, aleatorizado, evaluó a 6, 464 pacientes fueron asignados al azar y se expusieron a un tratamiento, 464 pacientes, de los cuales 233 recibieron Liraglutida y 231 Exenatida, además de su régimen de tratamiento existente durante 26 semanas; por otra parte, los resultados fueron más satisfactorios, según DTSQs score, por sus siglas en inglés, cuestionario de satisfacción del tratamiento de DM2 para Liraglutide 4.71 mientras que con Exenatide fue de 1.66. (Schmidt, Christiansen, Hammert, Zychmat & Buse, 2011. (pp. 717-719).

Los resultados determinaron que hay una serie de factores, que pueden contribuir hacia una mejor satisfacción del tratamiento de los pacientes con Liraglutida; por ejemplo, la dosis de una vez al día puede explicar una mejora con Liraglutida, en oposición a la de dos veces al día con dosificación antes de las comidas con Exenatida, y la flexibilidad mejorada con Liraglutida

puede reflejar el hecho de que la dosificación diaria puede ser administrado independientemente de la hora del día o las comidas, siempre que se administra aproximadamente cada 24 h.

Por otro lado, Sobrino, Prego, Troncoso, Quinteiro, Estévez & Liste (2014) plantean evaluar durante 12 meses las diferencias entre Exenatide y Liraglutide con respecto al control glucémico y reducción ponderal, por lo cual se seleccionó una población de 107 sujetos con DM2, obesos, con una edad media de 58,86 años, el 57% de los sujetos (61) recibieron tratamiento con Exenatide (E), y el 42,99% (46) con Liraglutide. No obstante, no se hallaron diferencias basales entre los dos grupos, exceptuando HbA1c basal y la obesidad como motivo de indicación. La variación de HbA1c a 12 meses fue de $-1,21\% \pm 1,58$ en promedio (E $-1,49$ versus L $-0,89$) y la de peso $-7,72 \text{ Kg} \pm 6,71$ (E $-8,40$ versus L $-6,82$;). (p. 175).

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

En este apartado se presentan las conclusiones y sus respectivas recomendaciones, derivadas del análisis de los artículos científicos obtenidos de la investigación, y contemplados con los objetivos propuestos y la pregunta de investigación.

Por lo que respecta al análisis de la investigación se logró determinar la eficacia de Byetta (Exenatide) y Victoza (Liraglutide) en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia, al disminuir considerablemente los niveles de HbA1c en promedio un -1,38%, simultáneamente; la reducción de glucemia en ayunas en promedio de los dos medicamentos también disminuyó cuantiosamente en un -1,94% (mmol/L); por otro lado, el uso de estos medicamentos en terapia doble y triple fue bastante efectivo, al ser refutado y demostrado por distintos estudios como LEAD y AMIGO respectivamente; no obstante, el uso de estos medicamentos con sulfonilureas limita la efectividad debido al riesgo de hipoglucemias.

Así mismo, demostraron ser eficaces en la estimulación de secreción de Insulina, debido a que se pudo comprobar que estos medicamentos mejoran la función de las células beta pancreáticas, al igual que aumenta la sensibilidad de estas células, además de reducir la secreción de glucagón a nivel hepático, por lo cual no se sintetiza glucosa en el hígado.

Al mismo tiempo se evaluó la seguridad de los medicamentos en pacientes con DM2, los cuales demostraron ser bastante seguros, ya que disminuyen las complicaciones microvasculares y macrovasculares, así como de eventos cardíacos; cabe también destacar la reducción en los perfiles lipídicos, pérdida de peso atribuida a su mecanismo de acción, el cual suprime el apetito al estimular la saciedad; en promedio, la pérdida de peso de ambos medicamentos es de 3 kg, en cuanto a la presión arterial sistólica se redujo en ambos medicamentos en promedio -2,96

(mmHg), siendo esto positivo para la población con DM2, los cuales son propensos a tener múltiples complicaciones de salud.

Con respecto a la comparación de eficacia de Byetta (Exenatide) y Victoza (Liraglutide) en la reducción de la HbA1c, ambos medicamentos son efectivos, pero hay una diferencia en magnitud del efecto, ya que Liraglutide la reduce en -0,84% más que Exenatide en sus dos presentaciones (dos veces al día o una vez a la semana); por lo tanto, se determinó que Liraglutide es más eficiente en la reducción de la HbA1c, por lo que respecta a la eficacia en usos concomitantes con otros medicamentos en terapia doble o triple Liraglutide fue superior.

Simultáneamente, la eficacia de Liraglutide se ve reflejada también en la conformación de la estructura de su molécula, ya que presenta una homología del 97% con respecto al GLP-1 humano y alta afinidad por la albumina, en comparación con Exenatide, que tiene un 50% de homología por el GLP-1 humano.

En cuanto a la comparación de la seguridad de estos medicamentos, los dispositivos de pluma con el que se aplicaron respectivamente ambos fármacos no mostraron diferencia alguna; sin embargo, Liraglutide tuvo mejor aceptación por parte de los pacientes, ya que este medicamento se puede aplicar a cualquier hora del día, mientras que Exenatide tiene que aplicarse una hora antes de las comidas.

Hay que mencionar, además, que los efectos adversos a nivel gastrointestinal se presentaron en ambos medicamentos; no obstante, fueron más severos en Liraglutide. Cabe destacar que estos efectos tienden a disminuir, al ir incrementando la dosis paulatinamente, y desaparecen con el tiempo, mientras que Exenatide, aparte de presentar efectos gastrointestinales, presentó nódulos en un 10%, además de prurito, exantema y de reportarse casos de hipoglucemia con sulfunilureas.

En relación con la seguridad a nivel cardiovascular, Liraglutide es el único que cuenta con un estudio que lo respalda, llamado LEADER, destacando que el uso de este medicamento reduce

el 13% en la primera aparición de infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no mortal; así mismo, una disminución del 22% en la mortalidad por causas cardiovasculares.

Por lo que respecta a la incretina más segura y eficaz en el tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2, a nivel internacional, es Victoza, debido a que reduce cuantiosamente los niveles de HbA1c, en comparación con Exenetide, además de ser más segura y mejor tolerada por los pacientes, al presentar menos efectos secundarios.

Recomendaciones

Por lo que respecta a los profesionales de salud en general (médicos, farmacéuticos), se les recomienda impartir charlas de actualización sobre el conocimiento de los hipoglucemiantes de última generación, como lo son los Análogos de GLP-1, en los diferentes Colegios profesionales, tanto de Farmacéuticos como de Médicos, facultades de las distintas Universidades del país, que imparten alguna profesión relacionada con la salud pública del país.

De igual manera, se le recomienda, a la Caja Costarricense del Seguro Social, iniciar con la implementación de estos medicamentos en su esquema básico, debido a que el uso, tanto en monoterapia como en terapia combinada de estos fármacos, favorece la reducción HbA1c, al ser superiores al resto de medicamentos antidiabéticos y de establecer un manejo óptimo de la población con Diabetes Mellitus de tipo 2. Por otra parte, se le recomienda hacer un estudio cualitativo, debidamente aprobado por el comité de ética sobre estos medicamentos, ya que en el país no se cuenta con ningún ensayo hasta el momento.

Por otra parte, que se promueva, a nivel de servicios de salud privados, esta investigación, para que se puedan tomar las mejores decisiones y medidas necesarias, que se ajusten al manejo correcto de la enfermedad. Ellos deben brindar y actualizar sobre la educación a los familiares de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, debido a que se convierten en el primer apoyo para esta población.

Hay que mencionar, además, que Liraglutide, por las ventajas que manifiesta como hipoglucemiante eficaz en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, al reducir la HbA1c en casi el 2%, seguridad cardiovascular, tanto en monoterapia como en la terapia múltiple, se recomienda que sea valorada su utilización en el país, como una muy buena alternativa para los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

Referencias

- ADA. (Enero del 2019). Standards of Medical Care in Diabetes-2019, vol. 42, (pp. 8-9).
- Abundis, E., Heredia, T., Rubio, K. & Ortiz, M. (2016). Effect of Exenatide twice daily according to different meal schedules on glycemic control and variability in patients with type 2 diabetes mellitus. (pp. 129-132).
- Arguedas, C. & Hasbun-Fernández, B. (2009). Diabetes tipo 2 en menores de 20 años en Costa Rica. ALAD.
- Álvarez, A., Nicoli, F. & Cardona, J. (2015), El uso de indicadores clínicos y de laboratorios para determinar el control óptimo de los pacientes diabéticos en el área de salud de Montes de Oca en el 2015. (p. 40).
- Alpízar, C. & Valenciano, L. (Mayo del 2017). Comportamiento de la diabetes mellitus en Costa Rica, Escuela de Enfermería. Universidad de Costa Rica. (pp. 22-23).
- Almeda, P., Juárez, S. & Yamamoto, J. (2015). Control glucémico de pacientes con diabetes tipo 2: de la investigación preclínica a los estudios fase III. (p. 302).
- Aylwin, C. (2016). Nuevos Fármacos en Diabetes Mellitus. (p. 240).
- Barquera, S., Campos-Nonato, I., Aguilar-Salinas, C., López-Ridaura, R., Arredondo, A. & Dommarco, J. R. (2013). Diabetes in Mexico: cost and management of diabetes and its complications and challenges for health policy. Obtenido de Globalization and Health: <http://www.globalizationandhealth.com/content/9/1/3>
- Butlleti Groc. (2010). Nuevos fármacos para la diabetes: entre la necesidad y el mercado. (p. 9).

- Baylon, C., Barriga, M. & Litwak, L. (2010). Incretinas, incretinomiméticos, inhibidores de dpp iv. Vol.47. (pp. 40-44).
- Buse, J., Rosenstock, J., Sesti, G., Schmidt, W., Montanya, E., Brett, J., Zychma, M. & Blonde, L. (Julio del 2009). Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6), vol. 347, (p.39).
- Buse, J., Nauck, M., Forst, T., Sheu, W., Shenouda, S., Heilmann, C., Hoogwerf, B., Gao, A., Boardman, M., Fineman, M., Porter, L. & Schernthaner, G. (2013). Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label studym. (p. 118).
- Carnelossi & Toledo. (2011). Análogos sintéticos semelhantes ao peptídeo do glucagón no tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2. (p. 4).
- Castillo, J. (2017). Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2, (DM2). (p.18). recuperado de https://www.endocrino.org.co/wp-content/uploads/2015/10/Fisiopatologia_de_la_Diabetes_Mellitus_Tipo_2_J_Castillo.pdf
- Castro, M., Castillo, V., Ochoa, A. & Godinez, S. (2014). La metformina y sus aplicaciones actuales. (p. 562).
- Cervantes, R. & Presno, J. (2013). Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas, vol. 21, No. 3. (pp. 99-110).
- Cedeño, M., Alfaro, L. & Sánchez, I. (2009). Análisis epidemiológico de la diabetes mellitus. (p. 331).

- Clark's, Oviedo. (2017). Relación de los factores sociodemográficos, ambientales y genéticos en la aparición de diabetes mellitus tipo 2 en niños y jóvenes: una revisión bibliográfica. (p.11-13).
- Durán, B., Rivera, B. & Gallegos, E. (Mayo-junio del 2001). Apego al tratamiento farmacológico en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, vol.43, (pp. 233-236).
- Díaz, L. & Fajardo, N. (Octubre del 2002). "Evaluación de la Calidad de Atención de los pacientes Diabéticos a través del análisis de los indicadores de atención integral incluidos en el Compromiso de Gestión" Área de Salud N°3 Desamparados Años 2000-2001. (pp7-8).
- Domínguez, S. (2017). Boletín de información clínica terapéutica, vol. 27 (pp .2-3).
- Fernández, I. (2001). Actualización de Antidiabéticos Orales, vol.25, (p. 39).
- Flores, A. (2008). Trasplante de islotes pancreáticos como tratamiento de la Diabetes Insulinodependiente. (p. 18).
- García, E. (2017). Actualización en diabetes tipo 1. (p. 396).
- Guevara, E. & Chaves, D. (2017). Efectos gastrointestinales más frecuentes en pacientes diabéticos con tratamiento de hipoglucemiantes orales en la zona de Tibás y Escazú. (p. 28).
- González, F. (2016). Drogas antidiabéticas diferentes de la insulina. Mecanismos de acción. (p. 10).
- González, M., Cordero, P. & Trigueros, E. (2009). Tratamiento Farmacológico y no Farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el adulto mayor. (p. 24).

- González, W. (2015). Conocimiento sobre Diabetes Mellitus tipo 2 y funcionabilidad familiar asociada a la adherencia terapéutica en diabéticos tipo 2, Hospital Militar Central, Lima, noviembre 2014-enero 2015. (p .2).
- Gossman, Porth. (2014). Fisiopatología. (Novena edición), (pp. 2396-2397). Lippincott.
- Goodman & Gilman. (2015). Manual de farmacología y terapéutica. (Segunda edición), (p.807-815).
- Guajardo, S. et al. (2011). Liraglutida en el contexto actual del tratamiento de la diabetes tipo 2. (p. 144).
- Guyton Hall. (2016). Fisiología humana. (Decimotercera edición), (p. 2360). Elsevier.
- Fernandez, M Guía práctica clínica sobre diabetes mellitus tipo, 2008. (p.35).
- Hernández, R., Fernández, C. & Batista, P. (2014). Metodología de la investigación. (Sexta edición), (pp. 61, 535-537).
- Hernández, S., Aguilar, C. & Gómez, F. (Abril-junio del 2002). Tiazolidinedionas. Beneficios y riesgos reales, vol. 10, (pp. 70-71).
- Htike, Z., Zaccardi, F., Chatterjee, S. Khunti, K. & Davies, M. (2016). Glucagon like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) therapy in management of type 2 diabetes: choosing the right agent for individualized care. (p. 133).
- Hwang, Y., Kim, A., Jo, E., Yang, Y., Cho, J. & Lee, B. (2017). Effectiveness and safety of Exenatide in Korean patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral hypoglycemic agents: an observational study in a real clinical practice. (p. 2).
- Jackson, S., Martin, T., Jones, J., Seal, D. & Emanuel, F. (2010). Liraglutide (Victoza) The First Once-Daily Incretin Mimetic Injection for Type-2 Diabetes. (pp. 500-503).

- Jiménez & Meza. (2017). Relación de los factores sociodemográficos, ambientales y genéticos en la aparición de diabetes mellitus tipo 2 en niños y jóvenes: una revisión bibliográfica. (pp. 13-14).
- Jing, X., Chen, J., Dong, Y., Han, D., Zhao, H., Wang, X., Gao, F., Li, C., Cui, Z., Lui, Y. & Ma, J. (2018). Related factors of quality of life of type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. (pp. 5-14).
- Jackson, S., Martin, T., Jones, J., Seal, D. & Emanuel, F. (2011). Liraglutide (Victoza) The First Once-Daily Incretin Mimetic Injection for Type-2 Diabetes, vol.35. N.9. (p. 498).
- Kiani, J., Moghimbeigi, A., Azizkhani, H. & Kosarifard, S. (2013). The prevalence and associated risk factors of peripheral diabetic neuropathy in Hamedan, Iran. Obtenido de Archives of Iranian Medicine.: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23273229>
- Madrigal, M Encuesta multinacional de diabetes mellitus, hipertensión arterial y factores de riesgo asociados área metropolitana, San José (2004), (pp.22-35).
- Masters, Trevor & Katzung. (2016). Farmacología Básica y Clínica. (Decimotercera edición), (p. 753).
- Matarrita, D. & Alfaro, K. (2015). Factores relacionados al control óptimo de los pacientes diabéticos tipo 2 en el área de salud de San Juan, San Diego y Concepción, año 2015. (p. 22).
- Martínez, M. (2014-2015). Efectividad de las terapias basadas en incretinas sobre la reducción del riesgo cardiovascular asociado a la obesidad y la diabetes tipo 2. (p. 4).
- Martínez, M., Anaya, V., Aguilar, A. & Gutiérrez, S. (2014). La metformina y sus aplicaciones actuales en la clínica. (p. 562).

- Martini, F., Timmons, M. & Tallisch, R. (2018). Anatomía humana. (Novena edición). Pearson. (pp. 518-686).
- Martínez, L, Penfornis, A, Gautier, J, Eschwége, E., Charpentier, A., Bouzidi, A. & Gourdy, G. (2017). Effectiveness and Persistence of Liraglutide Treatment Among Patients with Type 2 Diabetes Treated in Primary Care and Specialist Settings: A Subgroup Analysis from the EVIDENCE Study, a Prospective, 2-Year Follow-up, Observational, Post-Marketing Study. (pp. 678-685).
- Muñoz, et al, (2018), Pautas para el tratamiento farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2, (pp.12-14)
- Murray, A. & Juan, L. (enero-marzo del 2008). Incidencia de diabetes tipo 2 en un área urbano-marginal de Costa Rica. Vol. 50. (pp. 29-30).
- León, H. & Wan Li, M. (2015). Conocimiento Sobre diabetes mellitus tipo 2 de los pacientes que asisten a la consulta de control de diabetes en el área de Curridabat 2015. (p. 25).
- Ottney, A. (Diciembre del 2013). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for weight loss in adult patients without diabetes, vol.70, (pp. 2097-2103).
- OMS (2005.) Día Mundial de la Diabetes: muchas de las amputaciones que acarrea la enfermedad se podrían evitar, <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2005/pr61/es/> (p. 1).
- Orme, M., Nguyen, H., Lu, J. & Tomas, S. (2017). Comparative effectiveness of glyceemic control in patients with type 2 diabetes treated with GLP-1 receptor agonists: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. (p. 115).
- Poyatos, R., Serván, P. & Martínez, C. (2015). Efectos de Exenatide LAR en Diabetes Mellitus tipo 2 y obesidad. (pp. 293-295).

- Quesada, S. (2016). Análisis del conocimiento de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con Hipertensión arterial y Diabetes Mellitus por parte de los farmacéuticos de farmacia comunitaria en el cantón de Pérez Zeledón y el cantón Central de Cartago, durante el periodo comprendido entre mayo-agosto del 2016. (pp. 12-20).
- Quintanilla, C. & Zuñiga, S. (2010). El efecto incretina y su aparición en la diabetes mellitus tipo 2. (p. 511).
- Rang, H., Dale, J. (2016). Farmacología. (Octava edición), (p. 388).
- Reyes, G. (2001). Relación entre macrosomia fetal y diabetes gestacional. (p. 37).
- Rivas, E., Zerquera, G., Hernández, C. & Sánchez, B. (2017). Manejo práctico del paciente con diabetes mellitus en la Atención Primaria de Salud, vol.1, (p. 230).
- Robinson, Holt, Rees, Randeva & O'Hare. (2012). Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. (pp. 9-11).
- Sánchez, G. (2007). Historia de la Diabetes, vol. 30, (p. 74).
- Sánchez et al. (2018). Agonistas del receptor de GLP-1 en la diabetes tipo 2. (p. 1). Recuperado de <https://www.redgdps.org/agonistas-del-receptor-de-glp-1-en-la-diabetes-tipo-2/eficacia-clinica-20180903>
- Sáname, F., Álvarez, M., Figueredo, E., Estupiñán, M. & Rizo, Y. (2016). Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. (p. 99).
- Sansores, C., Marín, A. & Díaz, G. (2015). Efecto de Liraglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlada con hipoglucemiantes orales. (p. 139).

- Solís, K., Mora, M., Angulo, Z., Castro, D. & Artavia, G. (2015). Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en adultos mayores de 65-85 años, Ebais número 5, núcleo de Curridabat. (p. 15).
- Schmidt, W., Christiansen, J., Hammert, M., Zychmat, M. & Buset, J. (2011). Patient-reported outcomes are superior in patients with Type 2 diabetes treated with liraglutide as compared with exenatide, when added to metformin, sulphonylurea or both: results from a randomized, open-label study. (pp. 717-719).
- Stuart & Fox. (2014). Fisiología humana. (Decimotercera edición), (pp. 347-350), McGraw-Hill.
- Stauder, U., Enginee, D., Elton, H., Penformis, A. & Edelman, S. (2014). Comparative Assessment of Lixisenatide, Exenatide, and Liraglutide Pen Devices: A Pilot User-Based study. (p. 128).
- Sun et al. (2012). Impact of GLP-1 Receptor Agonists on Major Gastrointestinal Disorders for Type 2 Diabetes Mellitus: A Mixed Treatment Comparison Meta-Analysis. (pp. 3-4).
- Torres, J. (2013). Prevalencia de las complicaciones microvasculares de la Diabetes Mellitus tipo 2 en los adultos mayores que se encuentran ingresados en el Hogar Carlos María Ulloa ubicado en Goicoechea, San José Costa Rica, de junio a setiembre de 2013. (p. 18).
- Viquez, M.V. (2011). Retinopatía Diabética. Revista Costarricense de Salud Pública (versión digital), 20(2), (71-74).
- Yero, A. et al. (2011). Tratamiento Farmacológico de la prediabetes. (p. 40).
- Zúñiga, S., Alderete, J., Rosas, E., Granel, M., García, E., Hernández, P., Gonzáles, G., Mendoza, V. & Violante, R. (Marzo-abril 2011). Liraglutida en el contexto actual del tratamiento de la diabetes tipo 2, vol. 27, (pp. 141-159).

Zhuo, L., Guming, Z., Wenge, L., Jianhua, L. & Wenwen, R. (2013). Prevalence of diabetic nephropathy complicating non-diabetic renal disease among Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. Obtenido de European Journal of Medical Research: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3598553/>