

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

**DAPAGLIFLOZINA VERSUS SULFONILUREA COMO
TERAPIA COMPLEMENTARIA EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2 QUE TIENEN UN INADECUADO
CONTROL GLICÉMICO CON METFORMINA**

**MODALIDAD DE PROYECTO PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN MEDICINA Y
CIRUGÍA**

ANDREY JAFETH ALVAREZ CASTILLO

Tutor:

Dr. Víctor Cartín Caballero

SEDE ARANJUEZ

Contenido

CAPITULO I: INTRODUCCIÓN	1
Planteamiento del problema	1
Objetivos	4
Objetivo General	4
Objetivos Específicos	4
Justificación.....	5
Antecedentes	9
Antecedentes internacionales	14
Antecedentes Nacionales.....	20
CAPITULO II: MARCO REFERENCIAL.....	26
Introducción	26
Epidemiología	27
Factores de riesgo.....	32
Patogenia.....	35
Diabetes mellitus tipo 1	35
Diabetes mellitus tipo 2.....	36
Clasificación de diabetes	41
Diabetes mellitus tipo 1 (DM1):.....	41
Diabetes mellitus tipo 2.....	42
Diabetes mellitus gestacional	43
Otros tipos específicos de diabetes mellitus	44
Manifestaciones clínicas.....	47
Métodos para el diagnóstico de diabetes mellitus	48
Hemoglobina glucosilada (HbA1C).....	50
Diagnóstico de diabetes mellitus gestacional	53
Complicaciones de la diabetes mellitus.....	53
Retinopatía diabética	55
Nefropatía diabética	56
Afectación cardiovascular	56
Neuropatía	57

Pie diabético	58
Tratamiento no farmacológico	61
Actividad física.....	62
Dieta	64
Terapia farmacológica.....	66
Metformina.....	68
Beneficios.....	69
Contraindicaciones	69
Sulfonilureas.....	70
Beneficios.....	71
Desventajas.....	71
Contraindicaciones	71
Dapagliflozina	72
El papel del riñón en la homeostasis de la glucosa.....	73
Beneficios.....	75
Contraindicaciones	75
Efectos adversos	75
CAPITULO III: MARCO METODOLÓGICO	77
Diseño.....	77
Criterios de inclusión y criterios de exclusión:	77
Estrategias de búsqueda.....	78
Extracción de datos	79
Codificación de las características de los estudios	79
Categorías de análisis	87
CAPITULO IV: DISCUSIÓN.....	90
Introducción	90
Modificaciones sobre hemoglobina glicosilada	91
Modificaciones sobre el peso corporal	98
Efecto sobre niveles de presión arterial.....	107
Riesgo de eventos hipoglucémicos.....	111
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	117
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	122
ÁPENDICES	¡Error! Marcador no definido.

Contenido de Figuras

Imagen 1. Los 10 primeros países/territorios en número de personas con diabetes (20-79 años), 2015.....	15
Imagen 2. Número de personas con diabetes por Región de la FID, 2013.....	17
Imagen 3. Número de personas con diabetes (adultos mayores de 18 años).....	19
Imagen 4. Los 10 principales países/territorios por número de personas con diabetes (20-79 años), 2015 y 2040.....	29
Imagen 5. Estimaciones de la prevalencia de la diabetes de acuerdo a las regiones de la OMS (adultos mayores de 18 años).....	30
Imagen 6. Porcentaje de todas las causas de mortalidad debida a la diabetes por edad y sexo en América Central y del Sur, 2013.....	31
Imagen 7. Factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2.....	34
Imagen 8. Prevalencia de la diabetes y de los factores de riesgo conexos en Costa Rica.....	35
Imagen 9. Fisiopatología de la DM2. Ocho elementos condicionantes de hiperglucemia.....	40
Imagen 10. Categorías de riesgo elevado para el desarrollo de diabetes.....	50
Imagen 11. Correlación de niveles de HbA1C y glicemia en ayunas.....	51
Imagen 12. Diagnóstico de diabetes gestacional por pruebas de tolerancia a la glucosa orales...	53
Imagen 13. Hallazgos para diagnóstico de CAD y HHS.....	54
Imagen 14. Principales complicaciones debido a la diabetes mellitus.....	59

Imagen 15. Complicaciones más frecuentes.....	61
Imagen 16. Mecanismos de acción de terapias no insulínicas.....	68
Imagen 17. Mecanismo de acción de dapagliflozina.....	73
Imagen 18. Reducción de niveles de HbA1C por tiempo en semanas.....	95
Imagen 19. Coeficiente de fallo sobre niveles de hemoglobina glicosilada.....	96
Imagen 20. Cambios en niveles de HbA1C.....	97
Imagen 21. Cambios sobre niveles de HbA1C.....	98
Imagen 22. Cambios en el peso corporal total.....	104
Imagen 23. Modificaciones sobre peso corporal entre glipizida vs dapagliflozina añadidas como terapia complementaria a la metformina.....	105
Imagen 24. Cambios ocurridos sobre peso corporal total en ambos grupos de fármacos.....	106
Imagen 25. Cambios en las cifras de presión arterial sistólica en grupos tratados con dapagliflozina versus sulfonilurea de tipo glipizida.....	110
Imagen 26. Riesgo individual de fármacos antidiabéticos orales de presentar episodios hipoglucémicos.....	113
Imagen 27. Comparación de eventos hipoglucémicos en pacientes tratados con dapagliflozina y glipizida (sulfonilurea) en combinación con metformina.....	115
Imagen 28. Modificaciones que ejercen la dapagliflozina y sulfonilures en combinación con metformina.....	116

Resumen

La diabetes mellitus tipo dos es una de las enfermedades con mayor prevalencia y morbimortalidad a nivel mundial con más de 422 millones de casos diagnosticados. Muchos pacientes desde el momento en que se les hace el diagnóstico ameritan tratamiento farmacológico en monoterapia, por lo general, con medicamentos como metformina, sin embargo, en ocasiones no logran un control glucémico adecuado, por lo que, el riesgo de complicaciones es mayor y se hace necesario emplear algún otro medicamento de manera complementaria.

Son muchas las opciones terapéuticas disponibles en el mercado actualmente, como las sulfonilureas o inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo dos como la dapagliflozina por ello, con ésta revisión bibliográfica se pretende determinar cuál ofrece mayores beneficios metabólicos, tomando en cuenta el perfil de cada fármaco, las características y necesidades del paciente.

Al concluir dicho trabajo, se vio que al utilizar la metformina más dapagliflozina se obtenían mayores ventajas, como disminución de niveles de hemoglobina glicosilada, reducción del peso corporal y de cifras de presión arterial, así como, menos eventos hipoglucémicos, en comparación al utilizar las sulfonilureas.

Por esta razón, se recomienda utilizar la dapagliflozina en pacientes con sobrepeso u obesidad, hipertensos, con niveles de hemoglobina glicosilada elevados y con susceptibilidad a episodios hipoglucémicos, obteniendo así, mejores controles glucémicos y menor riesgo de complicaciones a corto y largo plazo.

CAPITULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica, crónica y compleja que afecta a gran cantidad de personas alrededor del mundo. El diagnóstico de individuos con esta patología se ha incrementado con el paso de los años y sigue siendo un problema de salud pública cada vez más preocupante para gran cantidad de países a nivel mundial y también para nuestra población.

Es así, como el Instituto Nacional de Diabetes, Enfermedades Digestivas y Renales de los Estados Unidos (NIDDK) recalca que de las distintas formas de presentación de la diabetes mellitus, la más frecuente es la tipo 2 (DM2), la cual, representa cerca de un 90-95% de los casos de diabetes diagnosticados (NIDDK, 2016).

Sin embargo, a pesar de ser una enfermedad que se conoce desde hace muchos años y de las diversas opciones disponibles para el tratamiento, existe cierto porcentaje de pacientes que no logran un adecuado control de la glicemia con los medicamentos convencionales como monoterapia y ponen en manifiesto diversas complicaciones que pueden afectar la vida del mismo.

Así la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el número de personas con diabetes ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en el 2014, con una prevalencia mundial en adultos que se ha incrementado del 4,7% en 1980 al 8,5% en el 2014 (Organización Mundial de la Salud, 2017).

Por esta razón es importante que los pacientes diabéticos traten de mejorar todos aquellos factores que pueden optimizar su salud, desde cambios en la dieta hasta la realización de distintas actividades físicas que promuevan una vida menos sedentaria. Además, es esencial velar que los

pacientes con tratamiento farmacológico estén logrando las metas deseadas de control glucémico para de ésta manera prevenir complicaciones que puedan comprometer su vida.

Por ejemplo, se menciona que por cada 1% de incremento de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) está correlacionado con hasta un 30% de riesgo de mayor mortalidad por todas las causas y un 40% de riesgo de morir por enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, el control glucémico es fundamental para el manejo adecuado de la DM2, sobre todo, en diabéticos con enfermedad cardiovascular (Tan y Hu, 2016, p.117)

Así mismo, el UK Prospective Diabetes Study (UKDS) informó que sólo el 25% de los pacientes logró una HbA1c <7% con monoterapia de metformina, sulfonilurea o insulina después de nueve años de seguimiento. Esto sugiere que la mayoría de los pacientes requieren más de un medicamento para lograr su objetivo glucémico (Lim y Chong, 2015, p.2).

Por esta razón, analizar qué fármaco se puede agregar como terapia complementaria a la metformina cuando el paciente no logra las metas de HbA1c deseadas, es importante, ya que, existen diferentes opciones farmacológicas más modernas que pueden proporcionar beneficios sobre aspectos como los niveles de HbA1c, el peso corporal, presión arterial y el riesgo de hipoglicemias, entre otros, para así, disminuir o evitar las complicaciones que puede sufrir el paciente, que van desde afectaciones microvasculares y macrovasculares en distintos órganos blanco.

Por ello, Lamos, Stein y Davis (2012) señala que la importancia de tratamientos farmacológicos eficaces para la diabetes se pone de manifiesto por los resultados de diversos estudios que muestran que el riesgo de complicaciones microvasculares asociadas a la diabetes

(neuropatía periférica, nefropatía y retinopatía) están significativamente relacionadas con el control glucémico (p.2545).

Esto nos lleva a preguntarnos ¿cuál fármaco tiene más beneficios metabólicos para usarse como terapia complementaria en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que tienen un inadecuado control glicémico con metformina y que ayude a disminuir el riesgo de distintas complicaciones?

Objetivos

Objetivo General

Comparar los beneficios a nivel metabólico de la dapagliflozina versus sulfonilurea como terapia complementaria en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que tienen un inadecuado control glicémico con metformina

Objetivos Específicos

- Determinar el efecto que tiene sobre la hemoglobina glicosilada la dapagliflozina versus sulfonilurea como terapia complementaria a la metformina.
- Identificar las modificaciones que se producen en el peso corporal y presión arterial del paciente al utilizar dapagliflozina o sulfonilurea como terapia complementaria con metformina.
- Establecer el riesgo de hipoglicemias en pacientes tratados con dapagliflozina o sulfonilureas en la terapia complementaria con metformina.

Justificación

La diabetes mellitus tipo 2 es una patología crónica y prevalente la cual sigue siendo uno de los motivos más frecuentes de demanda asistencial, puesto que, se observa aproximadamente hasta en un 30-40% de las personas que consultan a los servicios de urgencias médicas (Palomares, Jiménez, Calvo, Llamas y Montero, 2015, p.432).

La enfermedad se ha visto influenciada y fortalecida por distintos factores, siendo uno esencial la industrialización de los alimentos, afectando así a millones de personas alrededor del mundo y propiciando cambios negativos en los estilos de vida saludable que van desde modificaciones de los hábitos alimenticios hasta el sedentarismo, asociado a la obesidad, ocasionando al mismo tiempo la aparición de otras patologías.

Por todos estos aspectos Sicras y Navarro (2014) mencionan que la diabetes mellitus tipo 2 se considera como un problema de salud pública, debido a sus repercusiones desfavorables en la calidad de vida para el paciente y por el elevado consumo de los diversos recursos del sistema de salud (p.626).

En la actualidad, son cientos los pacientes que se diagnostican diariamente con diabetes mellitus tipo 2, de los cuales, la gran mayoría debido a sus condiciones propias de salud y niveles glicémicos ameritan instaurar tratamiento farmacológico al momento del diagnóstico, ya que, con sólo cambios en la dieta y actividad física no es factible el control de la enfermedad de manera adecuada.

Por esta razón Aylwin (2016) refiere que el principal objetivo del tratamiento de la DM2 es tratar de brindarle al paciente una mejor calidad de vida y además disminuir el riesgo de complicaciones tales como retinopatías, nefropatías, neuropatías así como eventos

cardiovasculares, siendo este último, una de las principales causas de mortalidad en estos pacientes (p.235).

Por ello, aparte de las medidas no farmacológicas como lo son una dieta sana y balanceada junto con la realización de diferentes deportes que disminuyan el sedentarismo, se ha implementado el tratamiento con fármacos antidiabéticos, que de manera complementaria con los cambios en el estilo de vida contribuyen a que los pacientes puedan mantener su enfermedad controlada y dentro de un rango de meta óptimo.

A nivel mundial a través de las grandes compañías farmacéuticas y de los estudios científicos realizados en estas poblaciones, se ha logrado desarrollar una amplia gama de fármacos para el control de la diabetes, algunos más antiguos como el caso de la metformina y sulfonilureas y otros que día con día siguen innovándose como el caso de la dapagliflozina de reciente aparición. En el caso de los fármacos más modernos, éstos permiten brindar enfoques terapéuticos más fisiopatológicos, pero además, permiten un manejo más personalizado y ajustado a las características y riesgos individuales de los pacientes, privilegiando junto al control glicémico, la seguridad terapéutica (Aylwin, 2016, p.235).

Todo esto, permite ofrecer a los pacientes mayores beneficios, no sólo en el control de los niveles de glucosa en sangre, sino, además otros efectos extra glicémicos que contribuyen al mantenimiento de un mejor estado de salud como, reducción de la presión arterial, la pérdida de peso corporal, reducciones sobre la hemoglobina glicosilada (HbA1C) y así mismo un mayor control sobre el riesgo que tiene algunas personas de presentar hipoglicemias.

Sin embargo, en la mayoría de los casos los pacientes con DM2 debido a la progresión natural de la enfermedad, terminan requiriendo más de un agente antidiabético para lograr y

mantener un nivel glucémico adecuado (Rosenstock et al., 2015, p.377). Esto obliga al médico tratante, valorar cuál otro medicamento se puede añadir de manera complementaria y que sea de mayor ventaja para las necesidades del paciente.

Así, algunos autores como Bailey et al. (2013) mencionan por ejemplo, que la dapagliflozina junto a la metformina no aumentan el riesgo de hipoglicemias, disminuyen el peso corporal y además tienen un mejor control de la hemoglobina glicosilada, por lo cual sería un fármaco beneficioso para el paciente diabético en comparación con otros hipoglucemiantes orales (p.8).

De esta manera, el principal interés de realizar esta revisión bibliográfica es aportar información objetiva sobre cuál podría ser una opción farmacológica complementaria a la metformina que aporte mayores beneficios metabólicos a aquellos pacientes diabéticos tipo 2 que a lo largo del tiempo no han logrado establecer un estado óptimo de su enfermedad con la monoterapia.

Siendo éste trabajo una recopilación de datos que permitirá comparar el uso de fármacos de reciente aparición como es el caso de la dapagliflozina, con otros de mayor antigüedad como el caso de las sulfonilureas al momento de utilizarlos de manera dual con otro antidiabético oral como la metformina.

Por ello, la confección de esta revisión bibliográfica se basa en una recopilación de publicaciones científicas sobre el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 que se han realizado a lo largo de distintos países en los últimos cinco años, con el fin de aportar datos recientes que puedan ser de utilidad tanto para la población diabética como para los profesionales

en medicina al poder ofrecer y brindar una opción terapéutica más ventajosa a los pacientes con controles glicémicos deficientes.

Antecedentes

La diabetes mellitus ha sido una enfermedad que ha estado presente desde la antigüedad siendo reconocida desde los últimos 3.500 años y estudiada por distintas civilizaciones, principalmente por los egipcios, los cuales cuentan con uno de los mayores conocimientos sobre la enfermedad (Anuj, Praveen y Jadardan,2013, p.83).

Se dice que el primer reconocimiento de la diabetes mellitus se documentó en el antiguo papiro egipcio, descubierto en 1862 por Georg Ebers, el cual data del 1550 a.C., en donde existía un escrito por parte de un médico egipcio en donde describía un exceso de orina, lo cual parece representar el primer intento de describir uno de los principales síntomas de la enfermedad (Nwaneri, 2015, p.1).

Sin embargo, algunos otros creen que en realidad el primer intento de describir a la diabetes mellitus fue hecho por Aulis Cornelius Celsus proveniente de Grecia, ya que, éste describió una dolencia como una micción aumentada en frecuencia y en volumen (Nwaneri, 2015, p.1).

Apollonius Memphites un médico egipcio cerca del año 230 a.C utilizó el prefijo “diabetes” por primera vez para referirse a un exceso en la frecuencia urinaria, lo cual, lo atribuía a un daño a nivel renal (Nwaneri, 2015, p.2).

También, se menciona que Areteo de Capadocia acuñó el término diabetes, derivado del verbo griego “diabaínein”, el cual se formaba a partir del prefijo -dia- que significaba “aparte” y el verbo -bainein- que denotaba “andar o pararse”, por lo que el verbo “diabaínein” significaba “caminar o pararse con las piernas como debajo”, por lo que su derivado -

diabetes- se refería a “uno que se extiende”, haciendo referencia a las descargas de cantidades excesivas de orina (Anuj et al.,2013,p.83).

Cerca del 500 a.C. dos médicos de origen hindú hicieron referencia a que la diabetes no era una afectación única y, además, destacaron la dulzura que presentaba la orina al ver como algunas hormigas se plantaban alrededor de la misma. De igual manera, los antiguos indios observaron el mismo efecto y le llamaron “la enfermedad de la orina dulce” (Nwaneri, 2015, p.2 y Anuj et al, 2013, p.83).

Así mismo, los médicos indios Sushruta y Charaka separaron a la diabetes mellitus de dos maneras, la tipo 1 asociada a personas jóvenes y la tipo 2 relacionada con el sobrepeso. Posteriormente, reconocieron también a la diabetes insípida en donde destacaban que la orina era muy acuosa (Anuj et al, 2013, p.83).

Anuj et al. (2013) menciona que la era moderna en la historia de la diabetes inició cuando Thomas Willis en el año 1675 descubrió la dulzura que presentaban los pacientes en la orina que producían (p.83).

Es así, como Paracelso en su afán de descubrir más sobre la patogenia de la diabetes, realizó distintas pruebas entre las que se hallan el haber evaporado algunas muestras de orina teniendo como resultado final la presencia de solutos a los que llamó sales, las cuales, mencionó que se encontraban en los riñones (Nwaneri, 2015, p.15).

Cabe destacar que William Buchan en 1785 describió distintos síntomas de la diabetes como la sed, la deshidratación, la saliva espumante, la disminución de energía y el apetito. Además, Cowley realizó la primer autopsia en diabetes haciendo una relación con la afectación pancreática (Nwaneri, 2015, p.9).

Por ello, a lo largo de la historia, la diabetes ha sido conocida en gran medida y estudiada por distintos grupos, no sólo, para tratar de comprender sus diferentes mecanismos fisiopatológicos y sus diversas complicaciones, sino, también para poder conocer y estudiar las diversas alternativas farmacológicas que se han desarrollado con el paso de los años y ofrecer mayores beneficios a los pacientes.

Se dice que antes del año 1920, fecha en que se descubrió la insulina, no se contaba con fármacos orales para poder tratar a aquellos pacientes que presentaban hiperglicemias, posteriormente, en la década de los años 50, comenzaron a aparecer y utilizarse algunos medicamentos antidiabéticos como el caso de las sulfonilureas y la metformina. Estas tres opciones terapéuticas fueron las únicas disponibles para el manejo de los pacientes diabéticos a lo largo de casi 50 años (Aylwin, 2016, p.236).

En el caso de las sulfonilureas fueron los primeros agentes hipoglicemiantes en ser descubiertos en el año 1942, cuando un grupo de investigadores se encontraban estudiando las sulfonamidas y de manera inesperada vieron que el compuesto producía hipoglicemias, siendo el punto de partida para su producción (Nwaneri, 2015, p.8-13).

Es así, como cerca del año 1970 se comenzó a producir fármacos con diferentes potencias, tal es el caso de las sulfonilureas de segunda generación las cuales empezaron a utilizarse en los pacientes a partir del año 1983 siendo las más conocidas la glibenclamida y glipizida. Ya para el año 1990 se desarrollaron otras formas de fármacos pertenecientes a esta familia con un perfil mejorado (Nwaneri, 2015, p.8-13).

Con el paso de los años y gracias a los nuevos avances tecnológicos y diversos estudios científicos, se logró ir desarrollando una nueva variedad de medicamentos para el tratamiento y

control de la diabetes. Es así, como a partir del año 1995 se agregan nuevos fármacos, como los inhibidores de las alfa glucosidasas, las tiazolidinedionas y las meglitinidas, los cuales actuaban únicamente promoviendo la secreción de insulina, o bien, mejorando la sensibilidad a nivel de los tejidos (Aylwin, 2016, p.236).

En el año 2000 se estudia más a fondo sobre los diferentes mecanismos patogénicos de la diabetes mellitus, lo que permitió continuar creando fármacos más novedosos con mecanismos de acción que ofrecían mayores beneficios a los pacientes.

Es así, como en el año 2005 aparecen los agonistas del péptido similar al glucagón (AR-GLP1) y en el 2006 los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP4) (Aylwin, 2016, p.236), ofreciendo a las personas con diabetes mellitus mayores opciones para el tratamiento de su enfermedad.

Sin embargo, la DM2, continua siendo una de las patologías más frecuentes que se presentan a nivel de la población mundial, razón por la cual, las grandes industrias farmacéuticas han continuado con la ardua labor de seguir elaborando fármacos cada vez más eficaces y que se ajusten a las necesidades del paciente para así poder lograr el objetivo del tratamiento.

Por ello, recientemente se han agregado nuevos medicamentos, como es el caso de los inhibidores de los cotransportadores de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), grupo al cual pertenece la dapagliflozina. Además, algunos otros que continúan estudiándose como el caso de los agonistas de dopamina, fármacos con acción central y análogos de amilina, entre otros (Aylwin, 2016, p.236).

En el caso específico de la dapagliflozina, el cual es un medicamento de reciente introducción al mercado, se menciona que para el siglo XX se describió que una sustancia

llamada florizina la cual se extraía de la corteza del árbol de manzano producía glucosuria. Esto generó un gran interés por el compuesto a partir del año 1950, momento a partir del cual se realizan algunos estudios que resultaron poco útiles por los efectos adversos que producía. Sin embargo, se continuó realizando distintas investigaciones y modificaciones en la sustancia, hasta que se logró crear recientemente un compuesto con mayor estabilidad el cual permitió introducirse al mercado, para así, ofrecer un nuevo agente antidiabético a los pacientes (Aylwin, 2016, p.248).

A continuación se destacan algunos de los hitos de mayor relevancia relacionados con la diabetes mellitus que se han establecido a lo largo del tiempo hasta años más recientes:

- 1552 a.C: el médico egipcio Hesy Ra hizo la primera mención de una enfermedad rara: la diabetes mellitus.
- 130-200 a.C: Gran Areteo médico griego que da el nombre propio a la diabetes.
- 131-201: Galen y Avicena proporcionan la descripción de la enfermedad.
- 1675: el Dr Thomas Willis agrega la palabra “mellitus”
- 1776: Mathew Dobson describe la glucosuria
- 1848: Claude Bernard crea el primer vínculo entre la diabetes y el metabolismo del glucógeno, además, estableció el papel del hígado como órgano vital en la diabetes.
- 1869: Paul Langerhans descubrió los islotes de las células pancreáticas.
- 1871: Apollinaire Bouchardat menciona la dieta individualizada como parte del tratamiento.
- 1910: Sir Edward Albert Sharpey nombró la hormona producida por los islotes de langerhans como insulina.

- 1916: Dr. Joslin propone tratamiento de diabetes con dieta y ejercicio.
- 1922: Leonard Thompson primer persona en recibir inyección de insulina.
- Octubre de 1923: la insulina se comercializó en Estados Unidos y Canadá.
- 1958: Primer medicamento oral para la diabetes: la sulfonilurea descubierta por Janbon.
- 1959: Sterne confirmó la disminución de la propiedad de la metformina por el azúcar.
- 1982: Eli Lilly Pharmaceuticals produjo el primer análogo de insulina que usa tecnología de ADN recombinante.
- 1990: se introdujeron las pioglitazonas.
- 2005: FDA aprueba primera Exenatida análoga GLP 1, más tarde en 2010 se aprueba liraglutida.
- 2006: La FDA aprobó el primer inhibidor de DPP - IV sitagliptina.
- 2009: La bromocriptina fue aprobada por la FDA para el tratamiento de la diabetes mellitus.
- 2013-2014: Aparición de nuevos fármacos como los inhibidores de los cotransportadores de sodio-glucosa tipo 2

(Anuj et al., 2013, pp.83-84)

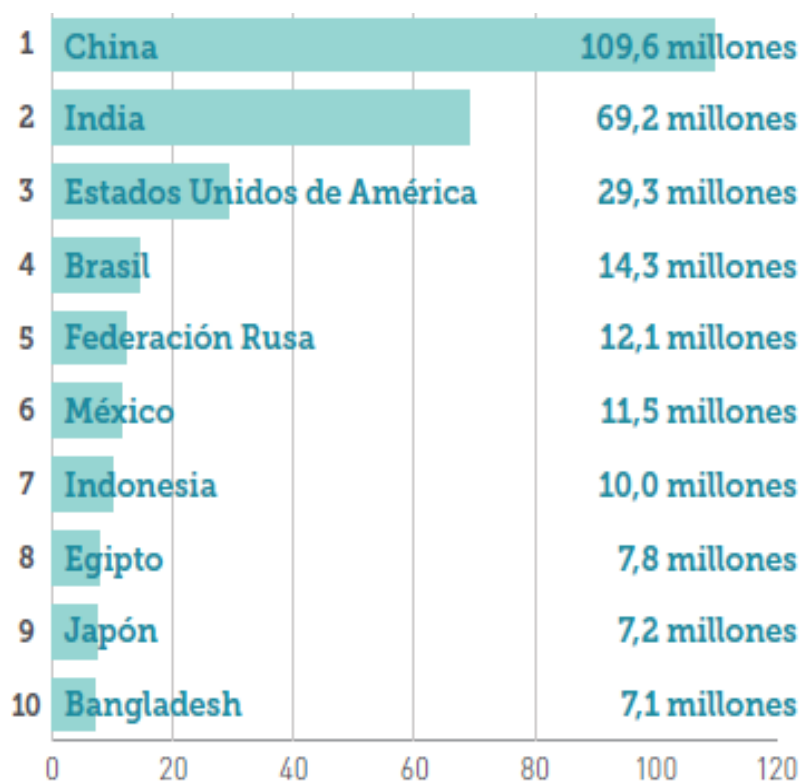
Antecedentes internacionales

A nivel mundial se estima que cerca de 422 millones de personas tenían diabetes para el 2014, en comparación con los 108 millones que existían en el año 1980, además, la prevalencia

se ha incrementado casi el doble pasando del 4.7% al 8.5% en la población adulta, todo ello, asociado principalmente a factores como el sobrepeso y obesidad (OMS, 2016, p.6).

La diabetes en el año 2012 causó cerca de 1.5 millones de muertes y el incremento de los niveles de glicemia por encima de lo ideal ocasionó otras 2.2 millones de muertes asociadas al aumento del riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, entre otras. Además, los fallecimientos que se producen antes de los 70 años suelen ser mayores en países con ingresos bajos y medianos que en los de ingresos más elevados (OMS, 2016, p.6).

Imagen 1. Los 10 primeros países/territorios en número de personas con diabetes (20-79 años), 2015

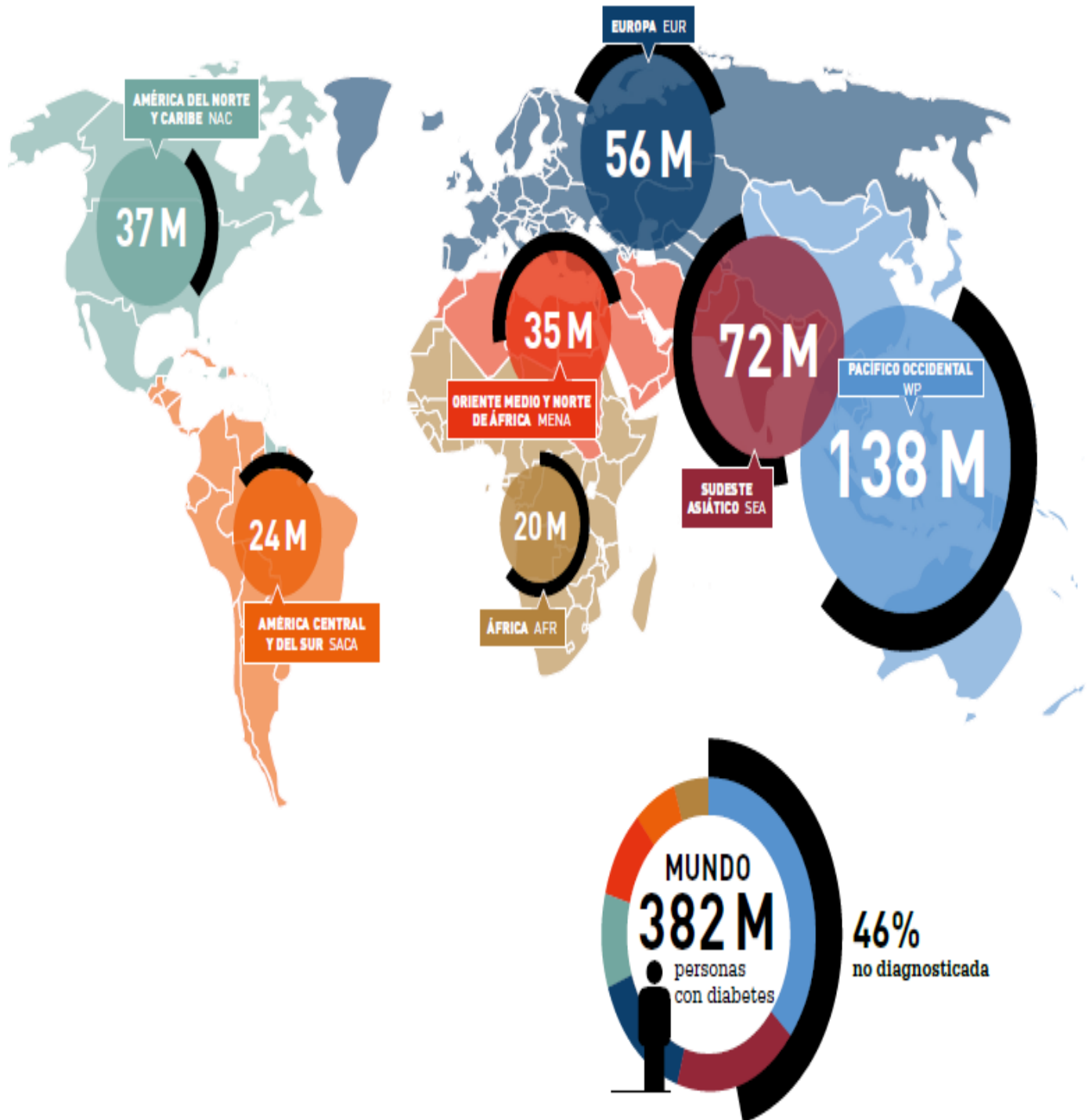


Fuente: Atlas de la Diabetes de la FID, 2015, p.52

Los estudios más recientes de la Federación Internacional de Diabetes (FID) revelan que un 8.3% de los adultos, es decir, 382 millones de personas, tienen diabetes, en donde el número de individuos con la enfermedad se ha incrementado en más de 592 millones, en menos de 25 años (FID, 2013, p.11).

Actualmente, son distintos los lugares que están siendo afectados por la enfermedad y en diversos grados. El Pacífico Occidental cuenta con la mayor cantidad de personas con el padecimiento que cualquiera de las otras regiones. Por otra parte, la región de África es la que cuenta con menos casos. Sin embargo, para la zona de América Central y Sur se prevé que la población con diabetes se incremente en hasta un 60% para el 2035 (FID, 2013, p.14).

Imagen 2. Número de personas con diabetes por Región de la FID, 2013



Fuente: Atlas de la Diabetes de la FID, 2013, p.25

Se menciona que cerca de esas 382 millones de personas con diabetes, tiene entre 40 y 59 años de edad, en donde el 80% vive en países con ingresos bajos y medios y además el número de casos específicos de DM2 se espera que se duplique para el año 2035 (FID, 2013, p.13).

Por otra parte, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) menciona que aproximadamente unas 62 millones de personas viven con diabetes en América y además que los casos se han triplicado desde 1980 por lo que se ha convertido en la cuarta causa de muerte en la región. Se calcula que para el año 2040 cerca de unas 110 millones de personas padecerán la enfermedad si no se toman las medidas necesarias (OPS, 2016).

De igual manera, Gil, Sil, Domínguez, Torres y Medina (2013) refieren que la cifra de pacientes afectados se duplicará para el año 2030, en donde se calcula que en América Latina haya un incremento de un 148% de los pacientes con el padecimiento (, p.1)

El gasto que se genera anualmente a nivel mundial debido a la diabetes es superior a los US\$ 827.000 millones, el cual se ha triplicado desde el 2003 al 2013 a causa de un aumento en el número de personas diabéticas lo cual provoca mayores gastos en atención intrahospitalaria y ambulatoria, así como la compra de fármacos nuevos para el tratamiento de la enfermedad (OMS, 2016, p.25).

Imagen 3. Número de personas con diabetes (adultos mayores de 18 años)

Regiones de la OMS	Número (millions)	
	1980	2014
Región de África	4	25
Región de las Américas	18	62
Región del Mediterráneo Oriental	6	43
Región de Europa	33	64
Región de Asia Sudoriental	17	96
Región del Pacífico Occidental	29	131
Total ^a	108	422

Fuente: OMS, 2016, p.25

Por esta razón, con todos los datos expuestos anteriormente, queda de manera clara que la diabetes mellitus es una patología que cada vez involucra y afecta a gran cantidad de personas alrededor del mundo, por lo cual, se hace imprescindible dar un abordaje y tratamiento farmacológico adecuado, para así, evitar controles glicémicos inadecuados y disminuir el número de complicaciones asociadas a la enfermedad a nivel mundial.

Así lo recalcan Soledad, Baute y Zamonsky (2015) en donde mencionan que a nivel internacional se ha señalado la importancia de conocer la adherencia que tienen los pacientes a

los tratamientos, ya sean, farmacológicos o no, para así, poder ofrecer una estrategia concreta e inteligente que cumpla con los objetivos deseados de la terapia, lo cual es de suma importancia para su adecuado control glucémico (p.22).

Por ello, a nivel mundial se han desarrollado nuevas clases de fármacos antidiabéticos para tratar de complementar a los más antiguos, como las sulfonilureas y metformina, las cuales en ocasiones no cumplen con el objetivo terapéutico deseado. Esto aumenta las opciones disponibles para utilizarse en monoterapia o de manera complementaria (Ramírez, Palencia y Castro, 2015, p.734).

Ramírez et al. (2015) también hacen mención a que no existe un consenso establecido a nivel mundial sobre la preferencia de un medicamento sobre otro, lo cual se ha reflejado en la aparición de distintas guías de práctica clínica para tratar de lograr algunas concordancias en cuanto al manejo de estos pacientes, a pesar, de las discrepancias que puedan continuar presentándose (p.735).

Antecedentes Nacionales

Con respecto a la realización de tesis relacionadas con el tema en desarrollo, se ha hecho una búsqueda en distintos centros universitarios encontrándose con los siguientes resultados:

Universidad Autónoma de Centro América (UACA): En dicho centro de estudio no se encuentran tesis actualizadas, ya que, se realizan pruebas de grado.

Universidad San Judas Tadeo: En dicho centro de estudio no se encuentran tesis actualizadas, ya que, se realizan pruebas de grado.

Universidad Latina de Costa Rica: En dicho centro de estudio no se encuentran tesis actualizadas, ya que, se realizan pruebas de grado.

Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED): En dicho centro de estudio no se encuentran tesis actualizadas, ya que, se realizan pruebas de grado.

Universidad Hispanoamericana: En dicho centro de estudio no se encuentran tesis recientes sobre el tema en estudio.

Universidad de Iberoamérica (UNIBE): En dicho centro de estudio no se encuentran tesis recientes sobre el tema en estudio.

Universidad de Costa Rica (UCR): En dicho centro de estudio no se encuentran tesis recientes sobre el tema en estudio.

Universidad Internacional de las Américas: Tesis presentada en 2017 y titulada: “Sistema de incretinas e inhibidores del cotransporte renal de glucosa en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 y sus repercusiones en el manejo cardiovascular”

En Costa Rica la diabetes mellitus ha tenido un crecimiento importante en el número casos diagnosticados a lo largo del tiempo, convirtiéndola, en una de las patologías no transmisibles más frecuentes entre la población. Con el paso de los años, distintos autores nacionales han realizado algunas publicaciones sobre revisiones bibliográficas acerca de las generalidades de la enfermedad, así, como algunos estudios investigativos aplicados a la población.

Es así, como la Federación Internacional de Diabetes, menciona que en Costa Rica los pacientes con edades entre los 20-79 años representan cerca de 218.810 casos de diabetes

mellitus, con una prevalencia del 6.78% y con una mortalidad cercana a las 1376 para el año 2013 (FID, 2013,p.116).

A pesar de esto, Hasbum (2010), menciona que los datos estadísticos sanitarios a nivel nacional son limitados, ocasionando una deficiencia en cuanto a información disponible sobre enfermedades como el caso de la diabetes mellitus y además, refiere que la gran mayoría de ensayos realizados provienen de estudios aplicados a algunas sub-poblaciones en específico (p.92).

Dentro de algunos de los estudios y publicaciones que se han realizado en Costa Rica a lo largo de los años en relación al tema de la diabetes mellitus se encuentran los siguientes:

- Publicación sobre la mortalidad por diabetes mellitus y por enfermedades cardiovasculares en diabéticos durante un periodo de 4 años en Costa Rica, de 1981 a 1984. En este estudio los resultados demostraron una tasa bruta de muertes de 7.9/100.000 habitantes y al agregar a pacientes diabéticos que murieron a causa de enfermedades cardiovasculares se vio que la mortalidad se incrementó a un 12.4/100.000, ubicando a la diabetes en el sexto sitio de causa de fallecimientos en general en Costa Rica (Rodríguez, Castro y Zúñiga, 1988, pp.139-144).
- Estudio sobre la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 y glucemia alterada en ayunas, realizado en San Rafael de Heredia de Costa Rica en el año 2003. En donde tomaron una muestra de 281 sujetos con una media de edad de 38 años y con un índice de masa corporal promedio de 26.6%, dando como resultados una prevalencia de 6.4% de DM2 establecida por la glicemia en ayunas y un 3.6% de casos con glicemias en rangos de prediabetes (Araya, Arguedas y Mora, 2003, p.103).

- Estudio sobre la incidencia de síndrome metabólico en pacientes diabéticos tipo 2 e intolerancia a carbohidratos del EBAIS La Mansión, Nicoya en el año 2003. Se realizó en una zona rural con 67 pacientes con diagnóstico de DM2 en donde un 80.6% eran mujeres y con una edad promedio de 57.8 años, arrojando como resultado un prevalencia del 68.6% de síndrome metabólico (Alvarado y Jiménez, 2003, pp.45-154).
- Estudio sobre la prevalencia de diabetes mellitus autorreportada en Costa Rica en 1998. En este caso Rosello, Arauz, Padilla y Morice (2004), estudiaron la prevalencia de las DM2 a partir de la encuesta Nacional de Hogares de Propósitos Múltiples de 1998, entrevistando a 94.377 adultos, con un 61% de mujeres y con una prevalencia de 1.9% en hombres y un 3.1% en mujeres (pp. 46-190).
- Estudio sobre incidencia de diabetes tipo 2 en un área urbana marginal de Costa Rica en el año 2008. El estudio se realizó entre el 2000 y 2004 incluyendo a 7039 personas mayores de 20 años con un reporte de una incidencia acumulada de DM2 de 4.77%, siendo la tasa de incidencia de 1.62 casos por 100 personas al año, siendo similares en ambos sexos (Laclé y Valero, 2008, pp.29-34).
- En el 2009 se publicó un artículo llamado “análisis epidemiológico de la diabetes mellitus”, en este caso los autores obtuvieron información recaudada entre los años 2004-2005 de la subregión de Alajuela, en donde evidenciaron que la incidencia promedio de la diabetes mellitus era aproximadamente de un 4%, presentándose la mayor incidencia en el

área de salud de Atenas con un 5% y el menor porcentaje en el área de Alajuela Sur con una incidencia del 2.8% (Cedeño, Alfaro y Sánchez, 2009, 331-336).

- En la Encuesta Nacional de Nutrición realizada en nuestro país entre los años 2008 y 2009 destacaba que un 20,8% de los adolescentes con edades entre los 13-19 años presentaba sobrepeso u obesidad. Además, en cuanto a la prevalencia de los mismo factores, menciona que las mujeres entre los 20-44 años presentaba cerca de un 59.7%, mientras que, las que tenían de 45-64 años fue de un 77.3%. En el caso de los hombres, con edades entre los 20-64 años se alcanzó un 62.4%. Siendo el sobrepeso y la obesidad factores importantes en el desarrollo de la diabetes mellitus (Ministerio de Salud de Costa Rica, 2011).
- En el año 2010 en una publicación realizada por Hasbum sobre la epidemiología de la diabetes en Costa Rica, refiere que a pesar de que Costa Rica se considera un país tercer mundista, son varios los indicadores de salud que existen y que demuestran una gran semejanza con otros países desarrollados, destacando, además, una gran similitud en aspectos como la prevalencia de la obesidad y los casos de diabetes tipo 2 en la población. Refiere, también, que existe un sistema económico emergente en donde los habitantes están sufriendo las consecuencias de la globalización, siendo, el incremento de los casos de DM2 un reflejo de ello (Hasbum, 2010, p.91).
- En el año 2016 se publicó un artículo sobre las características generales y esquemas de tratamiento en pacientes con diabetes tipo 2, participantes en el estudio IDMPS

(International Diabetes Management Practice Study) en Costa Rica. El estudio IDMPS tiene como propósito determinar el estándar de tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus y su apego a las guías internacionales con respecto al abordaje y tratamiento de los pacientes. En Costa Rica se tomó en cuenta a 49 personas durante el periodo del 2007, en donde se encontró que el 60% de los participantes presentaba una hemoglobina glicosilada (HbA1c) mayor al 7% y el 17.5% con una HbA1c superior al 9%.

Todos los pacientes se encontraban recibiendo tratamiento farmacológico, un 63.6% con hipoglicemiantes orales y el 45.5% con insulinización, alcanzando estos últimos una HbA1c menor al 7% y sólo un 22.2% de los que recibían terapia combinada con fármacos orales más insulina lograron llegar al 7% deseado. Lo cual refleja que debe de existir un mayor énfasis en la atención intensiva para lograr mejores controles en estos pacientes (Vinocour, Cob, Jiménez, Mora y Yung, 2016, 32-35).

A pesar de todas las publicaciones que se han realizado en torno al tema de la diabetes mellitus, tanto a nivel internacional como nacional, persiste siendo una enfermedad que se incrementa diariamente causando complicaciones serias en muchos pacientes, los cuales deben de recurrir a tratamientos farmacológicos utilizando incluso combinaciones, para así, lograr mejores resultados en cuanto al control de su padecimiento. Por lo que es importante conocer y poder ofrecer al enfermo fármacos más novedosos que aporten mayores beneficios a su salud.

CAPITULO II: MARCO REFERENCIAL

Introducción

La diabetes mellitus (DM) representa actualmente una de las pandemias con mayor importancia a nivel mundial, asociado principalmente a un incremento de la obesidad en la población, lo cual, ha generado repercusiones en el ámbito social, económico y de salud (Pereira, Palay, Rodríguez, Neyra y Chía, 2015, p.555).

El número de personas con la enfermedad aumentó de 108 millones en 1980 a 422 millones en el 2014, con una prevalencia que ha pasado del 4.7% al 8.5% (OMS, 2017).

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) en su publicación sobre el Diagnóstico y Clasificación de Diabetes Mellitus, la define como un grupo de enfermedades metabólicas que están caracterizadas por un estado de hiperglucemia que resulta de una alteración o defecto en la secreción de insulina, acción de la insulina, o bien, de ambas (ADA, 2012, p.S64).

Además, la enfermedad se puede clasificar de varias maneras siendo la diabetes mellitus tipo 2 la forma de presentación más frecuente, representando cerca de un 90 – 95% de todos los casos. En ella, los pacientes conservan cierta capacidad para secretar insulina endógena, sin embargo, la concentración suele ser baja en relación con los niveles de glucosa y al grado de resistencia a la insulina que presentan (Palomares et al., 2015, p.432 e Inzucchi y Sherwin, 2013, p.1494).

Esta disfunción en el mantenimiento adecuado de la homeostasis de la glucosa, le otorga un carácter progresivo con un potencial elevado de generar diversas complicaciones

microvasculares y macrovasculares debido a los controles glucémicos inadecuados, lo cual, podría ocasionar la muerte del paciente (Pereira et al., 2015, p.555).

Todo esto hace necesario el empleo de fármacos para tratar de mantener los niveles glucémicos dentro del rango deseado. Sin embargo, hay ocasiones en que los pacientes no responden de manera satisfactoria con el uso de algún medicamento como monoterapia y ameritan emplear alguna otra opción farmacológica en combinación.

Esto con el fin de alcanzar las metas específicas de control glucémico y tratar de disminuir la morbilidad y mortalidad, con el objetivo de mejorar la expectativa y calidad de vida de los pacientes (Ramírez et al., 2015, p.734).

Por ello, cada día se cuentan con nuevos y mejorados tratamientos farmacológicos, que en muchas ocasiones representan un reto al momento de elegir los esquemas terapéuticos que más se ajusten a las necesidades y perfiles del paciente. Por esto, resulta importante valorar las nuevas alternativas y combinaciones de medicamentos, para así, ofrecer un manejo y control óptimo de los niveles glucémicos y disminuir el riesgo de posibles complicaciones (Ramírez et al., 2015, p.733).

Epidemiología

Actualmente, la diabetes mellitus se encuentra a nivel mundial como una de las enfermedades crónicas con mayor prevalencia, morbilidad y mortalidad, afectando la calidad de vida del paciente, así como, la de sus familiares, generando además grandes costos económicos para los sistemas de salud.

Con respecto a la edad, casi la mitad de los adultos con diabetes se encuentran en un promedio de entre 40 y 59 años y en cuanto a la distribución por sexo hay alrededor de 14 millones más de hombres que de mujeres, es decir, 198 millones de hombres frente a los 184 millones de mujeres (FID, 2013, p.34).

Para el año 2012 existían cerca de 371 millones de personas entre los 20 y 79 años de edad que padecían la enfermedad, distribuyéndose por distintas regiones de la siguiente manera:

- Primer lugar China con 92.3 millones de casos
- Segundo lugar India con 63 millones de casos
- Tercer lugar Estados Unidos con 24.1 millones
- Cuarto lugar Brasil con 13.4 millones
- Quinto lugar Rusia con 12.7 millones
- Sexto lugar México 10.6 millones
- También, se reporta que dentro de los países latinoamericanos con mayor prevalencia se encuentran Belice, Nicaragua, Guatemala y Colombia

(Velasco y Brena, 2014, p.12)

Imagen 4. Los 10 principales países/territorios por número de personas con diabetes (20-79 años), 2015 y 2040

2015		2040	
País/Territorio	Número de personas con diabetes	País/Territorio	Número de personas con diabetes
1 China	109,6 millones (99,6-133,4)	1 China	150,7 millones (138,0-179,4)
2 India	69,2 millones (56,2-84,8)	2 India	123,5 millones (99,1-150,3)
3 Estados Unidos de América	29,3 millones (27,6-30,9)	3 Estados Unidos de América	35,1 millones (33,0-37,2)
4 Brasil	14,3 millones (12,9-15,8)	4 Brasil	23,3 millones (21,0-25,9)
5 Federación Rusa	12,1 millones (6,2-17,0)	5 México	20,6 millones (11,4-24,7)
6 México	11,5 millones (6,2-13,7)	6 Indonesia	16,2 millones (14,3-17,7)
7 Indonesia	10,0 millones (8,7-10,9)	7 Egipto	15,1 millones (7,3-17,3)
8 Egipto	7,8 millones (3,8-9,0)	8 Pakistán	14,4 millones (10,6-20,4)
9 Japón	7,2 millones (6,1-9,6)	9 Bangladesh	13,6 millones (10,7-24,6)
10 Bangladesh	7,1 millones (5,3-12,0)	10 Federación Rusa	12,4 millones (6,4-17,1)

Fuente: Atlas de la Diabetes de la FID, 2015, p.52

Se estima que para Estados Unidos, la prevalencia de diabetes mellitus es cercana a un 8%, sin embargo, para personas con edades superiores a los 65 años, se calcula que sea superior al 25% (Inzucchi et al.,2013, p.1497).

En el caso de Cuba cerca del 3 al 6% de los habitantes padecen de la enfermedad, lo que representa unas 454.568 personas, por lo que en este país desde el año 1960 se encuentra dentro de las 10 principales causas de muerte (Reyes, Pérez, Figueredo, Ramírez y Jiménez, 2016, p.100).

Así, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) destaca de igual manera que los países de América Latina y del Caribe presentan elevadas tasas de prevalencia en relación a la diabetes mellitus (OPS, 2016).

En América Central y del Sur, 24.1 millones de habitantes tienen diabetes, es decir, el 8% de la población adulta. Se estima que para el 2035 la cifra de casos se incremente en hasta un 60% lo que representaría unos 38.5 millones de personas. Dentro los países de esta región que tienen mayores casos se encuentran Brasil, Colombia, Argentina, y Chile (FID, 2013, p.64).

Imagen 5. Estimaciones de la prevalencia de la diabetes de acuerdo a las regiones de la OMS
(adultos mayores de 18 años)

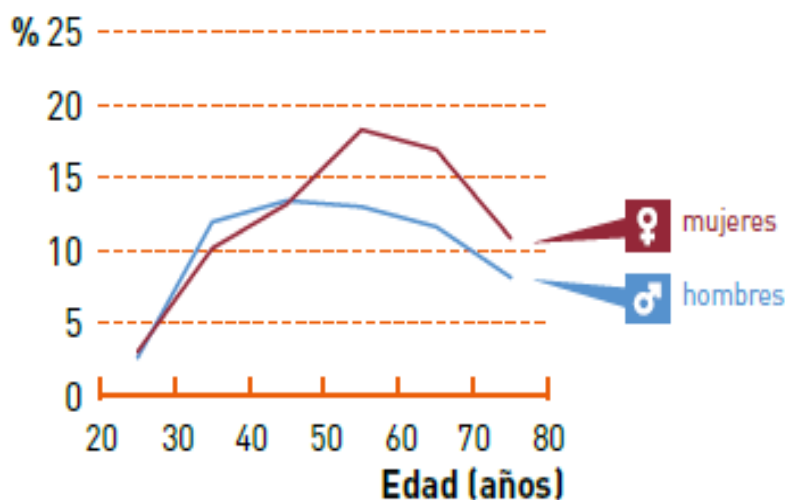
Regiones de la OMS	Prevalencia (%)	
	1980	2014
Región de África	3.1%	7.1%
Región de las Américas	5%	8.3%
Región del Mediterráneo Oriental	5.9%	13.7%
Región de Europa	5.3%	7.3%
Región de Asia Sudoriental	4.1%	8.6%
Región del Pacífico Occidental	4.4%	8.4%
Total ^a	4.7%	8.5%

Fuente: OMS, 2016, p.25

En Costa Rica, la DM2 se reporta en un 6.78% de población adulta, lo cual representa cerca de 218.810 personas. En las áreas rurales se contabilizó 58.330 casos y en la zona urbana 160.480 personas. Además, el porcentaje de intolerancia a la glucosa en todo el país fue de 8.38% equivalente a 270.580 individuos (Mora, 2014, p.44).

En cuanto a la mortalidad Velasco et al., (2014), mencionan que para el año 2012 cerca de 4.8 millones de personas entre los 20 y 79 años fallecieron debido a la diabetes o a causa de alguna de sus complicaciones, en donde el 50% de esas muertes se presentaron en menores de 60 años, lo que representa cerca de 2.3 millones de muertes en este grupo de edad (p.12).

Imagen 6. Porcentaje de todas las causas de mortalidad debido a la diabetes por edad y sexo en América Central y del Sur, 2013



Fuente: Atlas de la Diabetes de la FID, 2013, p.65

Se espera que para el 2035 el 80% de las personas con diabetes vivan en países con ingresos medios y bajos, y que además, un adulto de cada 10 desarrolle la enfermedad, es decir, tres casos nuevos cada 10 segundos.

Factores de riesgo

Son diversos los factores de riesgo que pueden predisponer a la población en general a desarrollar la diabetes mellitus, algunos pueden ser modificados, mientras que otros son inherentes a la persona, por lo que no se pueden cambiar.

Si bien, los factores genéticos de cada individuo como la raza, edad, sexo y los antecedentes heredo-familiares generan un ambiente de susceptibilidad e incrementan la posibilidad de aparición de la enfermedad éstos no son los de mayor relevancia, puesto que, no existe manera alguna de generar modificación en ellos (Llorente, Soca, Rivas y Borrego, 2016, p.125) .

Por ejemplo, se menciona que la diabetes mellitus tipo 2 suele ser más frecuente en nativos estadounidenses, hispanoamericanos y afroamericanos, en quienes la prevalencia supera el 12-13%, en comparación con personas de raza blanca y que además en estos pacientes suele presentarse a una edad más temprana. También, se refiere que la prevalencia varía alrededor del mundo; teniendo la DM2 mayor predilección por personas asiáticas de etnia india, de la Polinesia, Micronesia y latinoamericanos (Inzucchi et al, 2013, p.1494).

Sin embargo, por otra parte se encuentran aquellos factores que sí pueden ser modificados, es decir, prevenibles y controlables, y que desempeñan un papel esencial en la aparición y desarrollo de la enfermedad, los cuales se han acentuado con mayor fuerza debido a

la industrialización de los países, lo que ha provocado grandes cambios en los estilos de vida de las personas.

Los siguientes son algunos de los factores de riesgo de manera general para desarrollar la diabetes mellitus tipo 2:

Clínicos:

- Consumo elevado de grasas
- Elevado consumo de alcohol
- Sedentarismo
- Grupos étnicos de alto riesgo como afroamericanos, latinos y afroasiáticos
- Edad mayor a los 45 años o 30 años con IMC mayor a 25kg/m²
- Antecedentes heredofamiliares de DM2 en primer grado
- Sobrepeso y obesidad
- Hipertensión arterial
- Síndrome de ovario poli quístico
- Diabetes mellitus gestacional
- Madres con hijos al nacer con peso mayor a 4kg
- Hipogonadismo masculino
- Otros: acantosis nigricans, multiparidad, menopausia precoz, esteatosis hepática, hiperandrogenismo, adrenarquia temprana

Metabólicos:

- Glicemia en ayunas alterada
- Intolerancia al test de glucosa

- Dislipidemias
- Prueba de tolerancia anormal a las grasas
- Nivel de insulina basal elevado
- HOMA mayor del 2.5
- Hiperuricemia
- Microalbuminuria
- Fibrinogenemia

(Palacios, Durán y Obregón, 2012, pp.34-35)

Imagen 7. Factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2

Modificables	No modificables
Sobrepeso y obesidad (central y total)	Raza
Sedentarismo	Historia familiar
Intolerancia a la glucosa (ITG) y glucosa alterada en ayunas (AGA)	Edad
Hipertensión arterial	Sexo
Colesterol de alta densidad (HDL-C) bajo	Historia de diabetes gestacional
Hipertrigliceridemia	Síndrome de ovarios poliquísticos
Factores dietéticos	
Ambiente uterino	
Inflamación	

Fuente: Velasco et al., 2014, p.14

Es así, como el incremento en el consumo de alimentos procesados, la falta de actividad física, la diversión basada en permanecer sentados por largas horas y los lugares de trabajo con mayor mecanización, han generado una vida más sedentaria asociada a la vez con una mayor cantidad de personas con sobrepeso y obesidad, siendo estos tres últimos, los que se relacionan con mayor frecuencia al desarrollo de la DM2 (López, Chiñas y Rodríguez, 2012, p.39).

Por esta razón, Llorente et al. (2016) mencionan que principales medidas que contribuyen a reducir los factores predisponentes y que generan cambios positivos en los estilos de vida son una dieta saludable, el incremento de la actividad física diaria y la reducción del peso corporal (p.125).

Imagen 8. Prevalencia de la diabetes y de los factores de riesgo conexos en Costa Rica

	hombres	mujeres	total
Diabetes	8.4%	8.7%	8.5%
Sobrepeso	58.0%	61.9%	59.9%
Obesidad	19.0%	29.2%	24.0%
Inactividad física

Fuente: OMS, Perfiles de los países para la diabetes, 2016

Patogenia

Diabetes mellitus tipo 1

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es causada por una destrucción específica a nivel de las células β en los islotes de Langerhans del páncreas. Las causas pueden ser variadas, desde virus,

agentes químicos, autoinmunidad e incluso predisposición genética (Cervantes y Presno, 2013, p.101).

En aproximadamente un 80% de las personas con DM1 se detectan anticuerpos contra antígenos citoplasmáticos o membranales de las células β pancreáticas. La mayor susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad está dada por genes pertenecientes al antígeno leucocitario humano clase II del cromosoma 6 (HLA) (Cervantes et al. 2013, p.101).

Mediante la identificación de estas proteínas se puede establecer el riesgo de padecer DM1, por ejemplo, la presencia de anticuerpos contra la insulina otorga un riesgo leve, mientras que, la combinación de anticuerpos contra las células de los islotes y contra la insulina representa un riesgo elevado para desarrollar la enfermedad (Cervantes et al.,2013, p.101).

Diabetes mellitus tipo 2

Por su parte, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tiene una fuerte asociación con la obesidad y con los malos hábitos alimenticios, los cuales, aumentan el riesgo de padecer la enfermedad (Cervantes et al., 2013, p.101).

Algunas de los factores que se relacionan con el desarrollo de DM2 son la herencia poligénica, la historia familiar de diabetes, la obesidad, dislipidemia, la vida sedentaria, factores hormonales y una dieta rica en carbohidratos (Cervantes et al.,2013, p.101).

Las dos principales alteraciones relacionadas con la DM2 son la secreción inadecuada de insulina y la resistencia a la misma.

Secreción de insulina

Una vez establecida la DM2 existe una pérdida progresiva de la capacidad del páncreas de liberar insulina, aunque, al inicio los niveles suelen ser normales o altos, sin embargo, esto es relativamente bajo teniendo en cuenta el grado de hiperglucemia existente. A medida que la enfermedad progresa, las concentraciones de insulina no logran mantenerse elevadas e incluso disminuyen (Inzucchi et al., 2013, p.1495).

El defecto a nivel de las células beta implica la pérdida de la primera fase de respuesta a la insulina, así como del patrón oscilatorio de secreción de la misma. A pesar de que la respuesta global de la insulina pareciera adecuada, en realidad no lo es, ya que, es incapaz de mantener la tolerancia a la glucosa en el contexto de una resistencia simultánea a la insulina (Inzucchi et al., 2013, p.1495).

La pérdida de secreción dada por la glucosa, se asocia a una menor expresión de la proteína GLUT2, que es la principal transportadora de glucosa de la célula beta pancreática. Además, los depósitos de pseudoamilodes puede provocar la precipitación del péptido, lo cual, contribuye con la alteración de la función de las células β (Inzucchi et al., 2013, p.1495).

Algunos estudios sugieren que existe un defecto en la transducción de señales del receptor de insulina en el desarrollo de la disfunción de las células beta. También, se ha sugerido una relación entre la resistencia y secreción de insulina por la acumulación de grasa en la célula beta (Inzucchi et al., 2013, p.1495).

Resistencia a la insulina

La DM2 se caracteriza en muchas ocasiones por un defecto en la acción de la insulina, lo cual, representa una menor sensibilidad por parte de los tejidos y una menor respuesta a la hiperglucemia. Otros procesos como la inhibición de la producción hepática de glucosa y la lipólisis también sugieren una menor sensibilidad (Inzucchi et al., 2013, p.1495).

Algunos de los mecanismos que se establecen en la resistencia a insulina son la alteración de la función mitocondrial y la acumulación resultante de ácidos grasos libres junto a sus metabolitos en los tejidos sensibles a la insulina. Una característica importante en la resistencia, es una menor capacidad de translocación de la proteína GLUT4 a la superficie de las células musculares (Inzucchi et al., 2013, p.1495).

Se ha visto que la obesidad se relaciona con la resistencia a la insulina y por tanto, con la diabetes. El incremento de la concentración de ácidos grasos libres favorece el depósito de grasa en el hígado y musculo, lo cual, empeora la acción de insulina mediante mecanismos como la fosforilación de la serina en las moléculas de transducción de señales y mediante la liberación de factor de necrosis tumoral alfa (Inzucchi et al., 2013, pp.1495-1496).

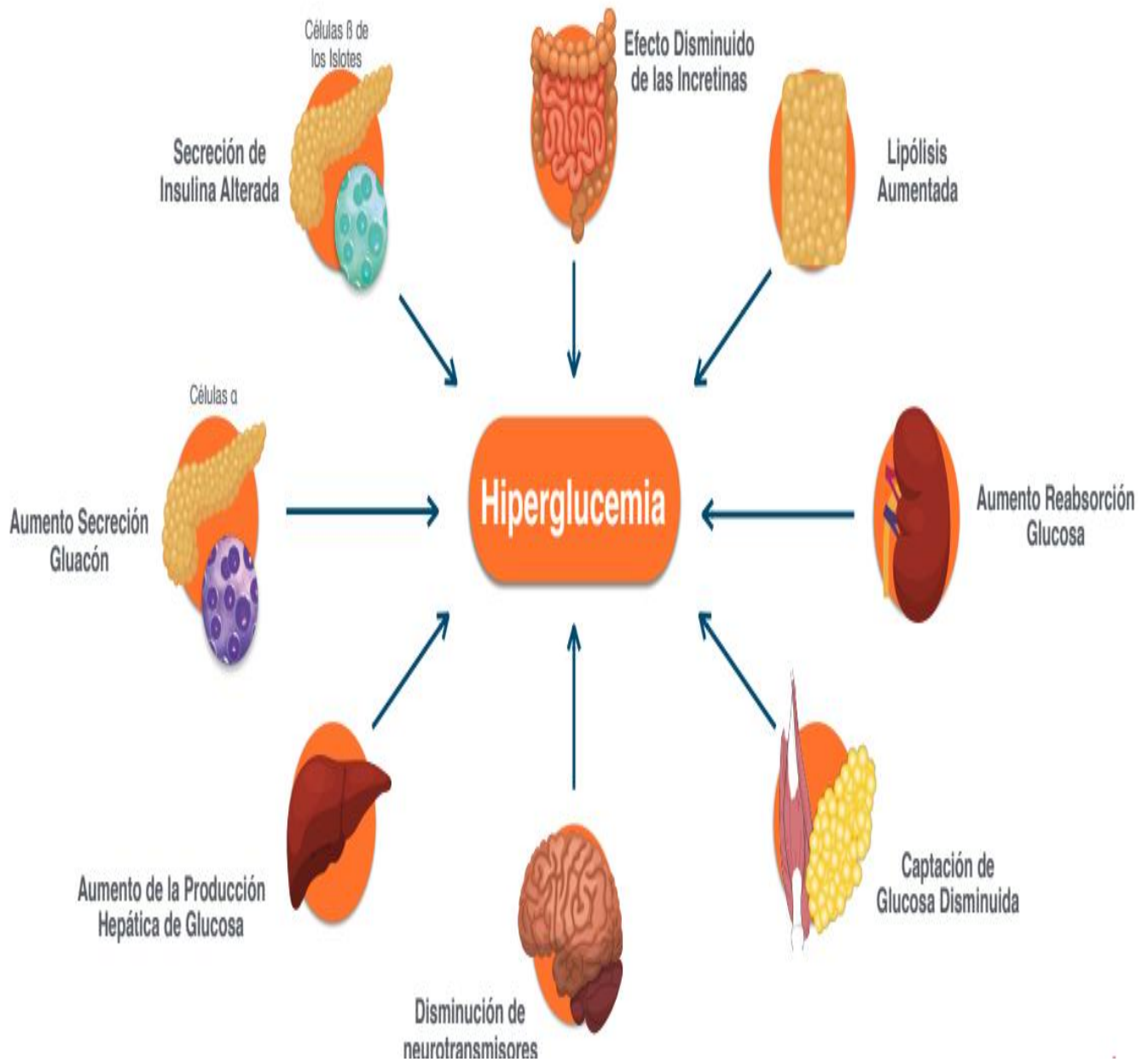
Durante los últimos años aparte de la resistencia y secreción deficiente de insulina, se ha dado a conocer el octeto ominoso, refiriéndose a las distintas vías y órganos relacionados con la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2:

- Pérdida de secreción de insulina por el páncreas
- Secreción alterada de glucagón viéndose afectada las células alfa del páncreas y no solo las beta
- Aumento de la producción hepática de glucosa

- Disminución de la absorción de la glucosa a nivel muscular y tejido graso
- Incremento de la lipólisis
- Pérdida de la función y de los niveles de incretinas
- Aumento de la reabsorción renal de glucosa
- Disfunción de los neurotransmisores a nivel cerebral

(Mediavilla, 2014, p.34)

Imagen 9. Fisiopatología de la DM2. Ocho elementos condicionantes de hiperglucemia



Fuente: Mediavilla, 2014, p.34

Clasificación de diabetes

La Asociación Americana de Diabetes (2017) menciona que la diabetes mellitus se puede clasificar de manera general en las siguientes cuatro categorías:

1. Diabetes tipo 1. Debido a la destrucción de las células beta que por lo general provoca un déficit absoluto de insulina.
2. Diabetes tipo 2. Debido a la pérdida progresiva de la secreción de insulina, en el contexto de una resistencia a la misma.
3. Diabetes mellitus gestacional. Diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo.
4. Otros tipos específicos de diabetes debido a otras causas como síndromes monogénicos (diabetes neonatal y MODY), enfermedades del páncreas exocrino (fibrosis quística) y la diabetes inducida por medicamentos o algún tóxico (uso de glucocorticoides, pacientes en tratamiento de VIH/SIDA o luego de trasplantes de órganos

(ADA, 2017, p.S11).

Diabetes mellitus tipo 1 (DM1):

La DM1 representa cerca del 5- 10% de todos los pacientes con diabetes mellitus y ocurre con mayor frecuencia durante la infancia y adolescencia, sin embargo, puede presentarse a cualquier edad, incluso durante la octava y novena décadas de vida. Además, esta forma de diabetes puede ser de tipo inmunológico o de causa idiopática (ADA, 2012, p.S64).

La diabetes tipo 1 de origen inmunológico se caracteriza principalmente por ser un proceso autoinmune que afecta de manera directa a las células β del páncreas, lo cual, ocasiona

una deficiencia absoluta en la producción de insulina. Este proceso inmunológico puede ser determinado mediante la medición de diferentes anticuerpos (Rojas, Molina y Rodríguez, 2012, p.7).

Dentro de los marcadores que indican un proceso inmunológico de destrucción contra las células beta pancreática se encuentran:

- Anticuerpos contra células de los islotes pancreáticos
- Anticuerpos contra insulina
- Anticuerpos contra glutamato decarboxilasa
- Anticuerpos contra las tirosinas fosfatasas

Por lo general, de un 85-90% de los pacientes con este tipo de diabetes presentan uno o más de los marcadores inmunológicos cuando la hiperglicemia se detecta inicialmente en ayunas. Además, la tasa de destrucción celular puede ser muy variable, siendo, rápida en algunos niños y adolescentes, mientras, que puede ser lenta en los adultos. También, estos pacientes tiene un mayor riesgo de desarrollar otras enfermedades de tipo inmune como la enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, celiaquía, miastenia gravis, anemia perniciosa, entro otros.

(ADA, 2012, p.S64-65).

Diabetes mellitus tipo 2

Es la forma más frecuente de presentación de diabetes mellitus representando cerca del 90-95% de todos los casos, además, tiene una fuerte asociación con aquellos pacientes que

presentan sobrepeso y obesidad y suele presentarse con mayor frecuencia en adultos. Este tipo de diabetes se produce por una alteración de la insulina, ya sea, porque su producción es deficiente o por una resistencia a la misma (Rojas et al., 2012, p.7 y ADA, 2012, p.S66).

Son distintas las causas que predisponen al desarrollo de la enfermedad, sin embargo, a diferencia de la DM1, esta no está mediada por ningún proceso de tipo inmunológico. Además, su evolución gradual y las etapas tempranas del padecimiento, hace que muchos de los pacientes no presenten los síntomas clásicos de manera temprana (ADA, 2012, p.S66).

Se dice que el riesgo de padecer DM2 aumenta con la edad, la obesidad y el sedentarismo, pero además, existen otras condiciones que incrementan de igual manera la predisposición, como por ejemplo, la hipertensión arterial, las dislipidemias, el antecedente de diabetes mellitus gestacional, así como la etnia y la genética, aunque este último no está claramente definido (ADA, 2012, p.S66).

En la mayoría de los casos, al inicio de la enfermedad y a lo largo de la vida no es necesario el tratamiento insulínico y además, se menciona que la resistencia a la insulina puede mejorarse con la disminución del peso corporal y con el tratamiento farmacológico, sin embargo, muy rara vez regresa a la normalidad (ADA, 2012, p.S65-66).

Diabetes mellitus gestacional

Durante muchos años se consideró como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se reconociera por primera vez durante el embarazo, independientemente, de si la condición fuera sido anterior a la gestación (ADA, 2017, p.S18).

Actualmente, define como la intolerancia a la glucosa que se detecta por primera vez durante el embarazo posterior a las 24 semanas de gestación, ya que, si la hiperglicemia se presenta durante el primer trimestre se considera como diabetes preexistente no diagnosticada (Rojas et al., 2012, p.7).

Por ello, se recomienda detectar factores de riesgo durante el inicio del control prenatal, puesto que, hoy en día debido a aspectos como la obesidad, predispone a que mayor cantidad de mujeres en edad fértil desarrollen DM2 no diagnosticada (ADA, 2017, p.S18).

A pesar de que la mayoría de los casos resuelven posterior al término del embarazo, es importante vigilar a las pacientes durante ese período, para verificar que no se trate de un caso de DM2 exacerbado por el embarazo y que amerite de tratamiento farmacológico (ADA, 2012, p.S67).

Otros tipos específicos de diabetes mellitus

Existen otros tipos específicos de diabetes mellitus, los cuales, están constituidos por 8 subgrupos que se presentan con baja frecuencia, dentro de ellos se encuentran:

Defectos genéticos en la función de la célula beta:

- MODY 2 / MODY 3
- Diabetes neonatal transitoria
- Diabetes neonatal permanente
- ADN mitocondrial
- Formas raras de MODY

Defectos genéticos en la acción de la insulina:

- Resistencia a insulina tipo A
- Síndrome de Rabson Mendenhall
- Diabetes lipoatrófica

Enfermedades del páncreas exocrino:

- Pancreatitis
- Trauma/ pancreatectomía
- Neoplasia
- Fibrosis quística
- Hemocromatosis

Endocrinopatías:

- Acromegalia
- Síndrome de Cushing
- Glucagonoma
- Feocromocitoma
- Hipertiroidismo
- Somatostinoma
- Aldosteronoma

Inducida por fármacos o sustancias:

- Pentamidina
- Acido nicotínico

- Glucocorticoides
- Hormona tiroidea
- Diazóxido
- Tiazidas
- Dilantín
- Agonistas B adrenérgicos

Infecciones:

- Rubeola congénita
- Citomegalovirus
- Formas infrecuentes de diabetes mediada por inmunidad:
- Anticuerpos anti receptores de insulina
- Síndrome de Stiff man

Otros síndromes genéticos ocasionalmente asociados a diabetes:

- Síndrome Down
- Síndrome Klinefelter
- Síndrome Turner
- Síndrome Prader Willi
- Corea Huntington
- Porfiria
- Distrofia miotónica

(Sanzana y Durruty, 2016, p.161).

Manifestaciones clínicas

Dentro de las manifestaciones clínicas de la diabetes mellitus Palomares et al. (2015) señalan que se pueden presentar dos tipos, por un lado las metabólicas y por otra parte las vasculares. Refieren que las manifestaciones metabólicas son las que generalmente motivan las consultas urgentes y las que suelen orientar hacia el diagnóstico de la enfermedad caracterizándose por polidipsia, poliuria, polifagia, pérdida de peso, hiperglucemia y glucosuria (p.432).

En cambio las manifestaciones vasculares aparecen por lo general en pacientes que son diabéticos de larga evolución y por lo tanto ya diagnosticados con el padecimiento. Se dice que pueden afectar a distintos órganos y sistemas por una alteración ya sea a nivel macrovascular como en el corazón (cardiopatías isquémicas), sistema nervioso central (EVC) y los miembros inferiores, así como, por el daño de la microcirculación como la retinopatía, nefropatía y el sistema nervioso periférico (neuropatía y disautonomía) (Palomares et al., 2015, p.432).

Además, la Organización Mundial de la Salud menciona que en algunos casos los pacientes pueden no presentar manifestaciones clínicas, o bien, ser mínimas. Incluso pueden manifestarse como alteraciones a nivel del sistema nervioso central como pérdida de la conciencia o un estado de coma, siendo más frecuente estos síntomas en pacientes con DM1 (OMS, 2016).

El Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales, menciona que los síntomas que se presentan con mayor frecuencia entre los pacientes diabéticos son siguientes:

- Aumento de sed
- Frecuencia urinaria

- Aumento de apetito
- Fatiga
- Visión borrosa
- Entumecimiento u hormigueo en las manos o pies
- Pérdida de peso sin causa aparente
- Úlceras que no cicatrizan adecuadamente

(NIDDK, 2016).

Métodos para el diagnóstico de diabetes mellitus

La Asociación Americana de Diabetes menciona que los parámetros que se pueden utilizar para el diagnóstico de la enfermedad son los niveles plasmáticos de glucosa en ayuno, glucosa en sangre después de dos horas de una prueba de tolerancia oral con 75g (PTGO), niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y glicemia en sangre al azar elevados (ADA, 2017, p.S12).

Los criterios utilizados y aceptados por la ADA para el diagnóstico son los siguientes:

- Glicemia en ayunas ≥ 126 mg/dl (con 8 horas de ayuno)
- Glicemia ≥ 200 mg/dl a las 2 horas posterior a la carga de 75g de glucosa
- Paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia y con una muestra al azar ≥ 200 mg/dl
- Hemoglobina glucosilada $\geq 6.5\%$

(ADA, 2017, p.S12).

Rojas et al. (2012), menciona que la glucosa plasmática en ayunas se considera como la prueba de elección para el diagnóstico aunque una sola muestra no es suficiente, por lo que lo ideal es una determinación de glucosa en diferentes días (p.9).

En el caso de la prueba de tolerancia oral a la glucosa, se dice que no debe realizarse a pacientes con glicemia en ayunas mayores o iguales a 126mg/dl o con una glicemia al azar mayor o igual a 200mg/dl, en ambos casos con una segunda determinación es suficiente para confirmar el diagnóstico. La prueba se debe realizar con 75g de glucosa diluidos en 300cc de agua ingeridos en un periodo no mayor a cinco minutos (Rojas et al., 2012, p.9).

La PTGO se considera estándar para la confirmación de la diabetes en caso de duda y se recomienda seguir las siguientes indicaciones antes de su toma:

- Ayuno de 8 horas
- Evitar restricciones dietéticas tres días previos a la prueba
- Evitar cambios en la actividad física
- No presentar alguna infección o enfermedad
- Omitir algunos medicamentos que pudiesen alterar los niveles de glucosa
- Durante la prueba el paciente debe mantenerse en reposo y no fumar

(Rojas et al., 2012, p.10).

En los casos que sea necesario una segunda prueba para confirmar el diagnóstico, se recomienda realizar la misma, pero, con una nueva muestra de sangre y en los casos en que el paciente tenga resultados cercanos a los márgenes de umbral diagnóstico, se puede repetir los exámenes en un periodo de 3-6 meses (ADA, 2017, p.S12).

Los criterios que se utilizan para el diagnóstico de diabetes mellitus sirven también para identificar a aquellos pacientes con prediabetes o con riesgo de desarrollar la enfermedad.

Imagen 10. Categorías de riesgo elevado para el desarrollo de diabetes

- **Glucemia basal alterada: glucemia plasmática en ayunas 100-125 mg/dl**
- **Intolerancia a la glucosa: glucemia plasmática tras tolerancia oral a la glucosa 140-199 mg/dl**
- **Hemoglobina glucosilada 5,7-6,4 %**

Fuente: Iglesias, Barutell, Artola y Serrano, 2014, p.3

Hemoglobina glucosilada (HbA1C)

La hemoglobina glucosilada es la mejor prueba disponible para el control glucémico de los pacientes con diabetes mellitus, además, de que permite correlacionar sus niveles con distintas complicaciones a largo plazo (Pereira et al., 2015, p.556).

Se acepta un valor igual o mayor al 6,5 % para el diagnóstico de la enfermedad, siempre y cuando, la prueba sea realizada en laboratorios con metodología y estandarización avalada por la National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) (Rojas et al., 2012, p.10).

La HbA1C se relaciona de manera estructural con la hemoglobina del adulto, pero, en este caso con una molécula de glucosa adherida a nivel de la valina terminal de cada cadena beta. La glucosilación es un proceso no reversible y no enzimático que depende de los niveles de concentración de glucosa, así como, de la duración de la exposición de los eritrocitos a la glucosa sanguínea. Esta hemoglobina glucosilada se forma de manera constante durante los 120 días de

vida media de los glóbulos rojos, siendo esta, la razón por la cual una medición de la misma permite reflejar el promedio de glucosa durante los últimos 3 meses (Pereira et al., 2015, p.556).

Se dice que la HbA1C puede fraccionarse en distintas cadenas, pero la A1C, es la que se ha visto que mejor se correlaciona con los niveles de glucosa, además, cada cambio de 1% corresponde a una variación de aproximadamente 35mg/dl de glicemia promedio (Pereira et al., 2015, p.556).

La comparación entre la HbA1c y la glucemia plasmática en ayunas como criterio para el diagnóstico de diabetes fue llevado a cabo en la encuesta National Health and Nutrition Examination Surveys 1999-2006 (NHANES), revelando que la A1c mayor de 6,5 tuvo una sensibilidad de 49,9%; especificidad del 99,5%; valor predictivo positivo del 78,2% y valor predictivo negativo del 98,2% (Rojas et al., 2012, p.10).

Por esta razón, es importante que todos los pacientes diabéticos se realicen mediciones de HbA1C para valorar la adherencia al tratamiento y la calidad de control glucémico (Chía et al., 2015, p.558).

Imagen 11. Correlación de niveles de HbA1C y glicemia en ayunas

Hemoglobina glucosilada (%)	Glucemia en ayunas (mg/dL)
Menos de 6,5	60-110
6,5-menos de 7	111-126
7-7,9	127-180
8-9,5	181-200
Menos de 9,5	Menos de 200

Fuente: Pereira et al., 2015, p.558

La determinación sanguínea de HbA1C ofrece una serie de ventajas y limitaciones dentro de las que se encuentran las siguientes:

Ventajas:

- Puede realizarse en cualquier momento del día
- No requiere periodo de ayuno
- Tiene poca variabilidad individual
- Puede utilizarse como predictor de alto riesgo para complicaciones a mediano y largo plazo como la retinopatía

Desventajas:

- No se encuentra disponible en todos los países del mundo
- El análisis puede verse afectado por diversas hemoglobinopatías
- No se encuentra totalmente estandarizado ni certificado en algunos lugares

(Rojas et al., 2012, pp.10-11).

En el caso de algunas condiciones, como el embarazo, la hemodiálisis, pérdidas sanguíneas recientes, transfusiones o terapias con eritropoyetina, se debe utilizar solo los criterios glucémicos para hacer el diagnóstico de diabetes (ADA, 2017, p.S13).

Diagnóstico de diabetes mellitus gestacional

Imagen 12. Diagnóstico de diabetes gestacional por pruebas de tolerancia a la glucosa orales

Carga de glucosa oral				
Hora	100 g de glucosa ^b		75 g de glucosa ^b	
Ayuno	95 mg/dl	5.3 mmol/L	95 mg/dl	5.3 mmol/L
1 h	180 mg/dl	10.0 mmol/L	180 mg/dl	10.0 mmol/L
2 h	155 mg/dl	8.6 mmol/L	155 mg/dl	8.6 mmol/L
3 h	140 mg/dl	7.8 mmol/L	—	—

Fuente: Cunningham et al., 2011, p.1108

Complicaciones de la diabetes mellitus

Los niveles sanguíneos de glucosa constantemente elevados en personas con diabetes mellitus, predisponen a un mayor riesgo de presentar problemas de salud que pueden ocasionar algún tipo de discapacidad o incluso llevar a la muerte. Por ello, todos los pacientes con la enfermedad, requieren de un seguimiento regular que permita retrasar o prevenir las distintas complicaciones (FID, 2013, p.24).

Estos padecimientos pueden manifestarse de manera aguda o crónica y ocasionar daños a nivel microvascular y macrovascular en diferentes órganos del cuerpo humano. Los controles deficientes y la adherencia inadecuada a los tratamientos farmacológicos, desempeñan un papel importante en el desarrollo de los mismos.

Dentro de las complicaciones agudas de la diabetes mellitus se encuentran la cetoacidosis diabética (CAD) y el estado hiperglicémico hiperosmolar (HHS), resultantes de niveles elevados de glucosa en sangre. Ambas condiciones presentan tasas de incidencia elevadas lo cual ha generado mayor número hospitalizaciones y de muertes (Maletkovic y Drexler, 2013, p.677).

Imagen 13.Hallazgos para diagnóstico de CAD y HHS

Laboratory findings in DKA and HHS		
	DKA	HHS
Anion-gap acidosis	pH <7.3 Bicarbonate <18 Anion gap >10	pH >7.3 Bicarbonate >18 Anion-gap variable
Osmolality	<320	>320
Hyperglycemia	>250	>600
Ketonemia/ketonuria	Present	Rare

Fuente: Maletkovic et al., 2013, p.678

Las complicaciones microvasculares hacen referencia a aquellas lesiones que afectan a los vasos sanguíneos pequeños, mientras, que las macrovasculares ocasionan daños en los vasos sanguíneos más grandes, afectando con frecuencia a los siguientes órganos:

Microvasculares:

- Daños oculares (retinopatías)
- Lesiones renales (insuficiencia renal)
- Afectación del sistema nervioso (neuropatías)

Macrovasculares:

- Enfermedades cardiovasculares como los accidentes cerebrovasculares o ataques cardíacos
 - Afectación del sistema circulatorio
- (OMS, 2016)

Retinopatía diabética

Para el año 2010, a escala mundial, la retinopatía diabética causó el 1.9% de las alteraciones visuales moderadas y graves y un 2.6% de todos los casos de ceguera. Además, la prevalencia de la retinopatía de cualquier tipo que se presenta en las personas diabéticas es de aproximadamente un 35%, con tasas más elevadas en quienes padecen DM1 (OMS, 2016, p.30).

Es una causa importante de discapacidad y ceguera visual, ocasionada por un daño a nivel de los vasos sanguíneos de la retina. El principal síntoma del cual se quejan la mayoría de los pacientes es de la visión borrosa, por ello, los exámenes oculares periódicos se deben de realizar como parte del control (OMS, 2016).

Clasificación de retinopatía diabética:

- Retinopatía diabética no proliferativa: presencia de hemorragias o microaneurismas en 4 cuadrantes, deformidad venosa en 2 cuadrantes y alteraciones microvasculares intra retinianas (IRMA) en 1 cuadrante.
- Retinopatía diabética proliferativa: se caracteriza por la aparición de neovascularización y además, se distinguen dos etapas: la de neovasos en el disco (NVD) y la de otras áreas (NVE).

- Edema macular: puede ocurrir en cualquier etapa de una retinopatía diabética y es la causa más frecuente de pérdida de la visión

(Verdaguer, Martínez y Barría, 2016, p.8).

Nefropatía diabética

Con respecto a la lesión renal, se menciona que cerca de un 80% de los casos de insuficiencia renal en estado terminal se deben a causa de la diabetes, la hipertensión, o bien, a una combinación de ambas, mientras, que de un 12 – 55% se atribuye a la diabetes. Además, es una causa importante de diálisis y trasplante renal (OMS, 2016, p.30).

En España la diabetes es la causa más común de daño renal crónico y de muerte en pacientes con DM1. Además, se menciona que nefropatía puede evolucionar por varias etapas:

- Aumento del filtrado glomerular
- Microalbuminuria
- Macroproteinuria
- Insuficiencia renal progresiva

(Jiménez, 2013, p.10)

Afectación cardiovascular

La frecuencia de enfermedades cardiovasculares en los adultos diabéticos, suele ser de 2 a 3 veces más alta que en aquellos que no la padecen y además, el riesgo cardiovascular suele incrementarse conforme los niveles glicémicos aumentan en ayunas. Sin embargo, en los últimos

años la incidencia se ha disminuido gracias a una mejor atención integral del paciente y a una reducción en el consumo de tabaco (OMS, 2016, p.30).

La aterosclerosis se produce por el acumulo de sorbitol y la glicosilación de lipoproteínas (LDL), lo cual, ocasiona endurecimiento y obstrucción de las arterias con una consiguiente disminución del flujo sanguíneo hacia órganos como el corazón y cerebro (OMS, 2016).

Dentro de algunas de las formas de manifestación de enfermedad cardiovascular podemos encontrar:

- Angina de pecho
- Infarto agudo al miocardio
- Enfermedad arterial periférica
- Insuficiencia cardiaca
- Accidente cerebrovascular

(FID, 2013, p.25).

Neuropatía

Es la complicación más frecuente dentro de la población con diabetes mellitus y es ocasionada por un daño directo sobre los nervios, así como, por la disminución del flujo sanguíneo. (OMS, 2016).

El paciente puede presentar algunos de los siguientes síntomas:

- Entumecimiento de miembros inferiores
- Disminución de la sensibilidad

- Dolor
- Disfunción eréctil
- Vejiga neurogénica
- Alteraciones gastrointestinales / gastroparesias

Se dice que la forma más frecuente de presentarse es como una polineuropatía periférica sensitiva, aunque, de manera menos común también se observa las mononeuropatías y afectaciones del sistema nervioso autónomo.

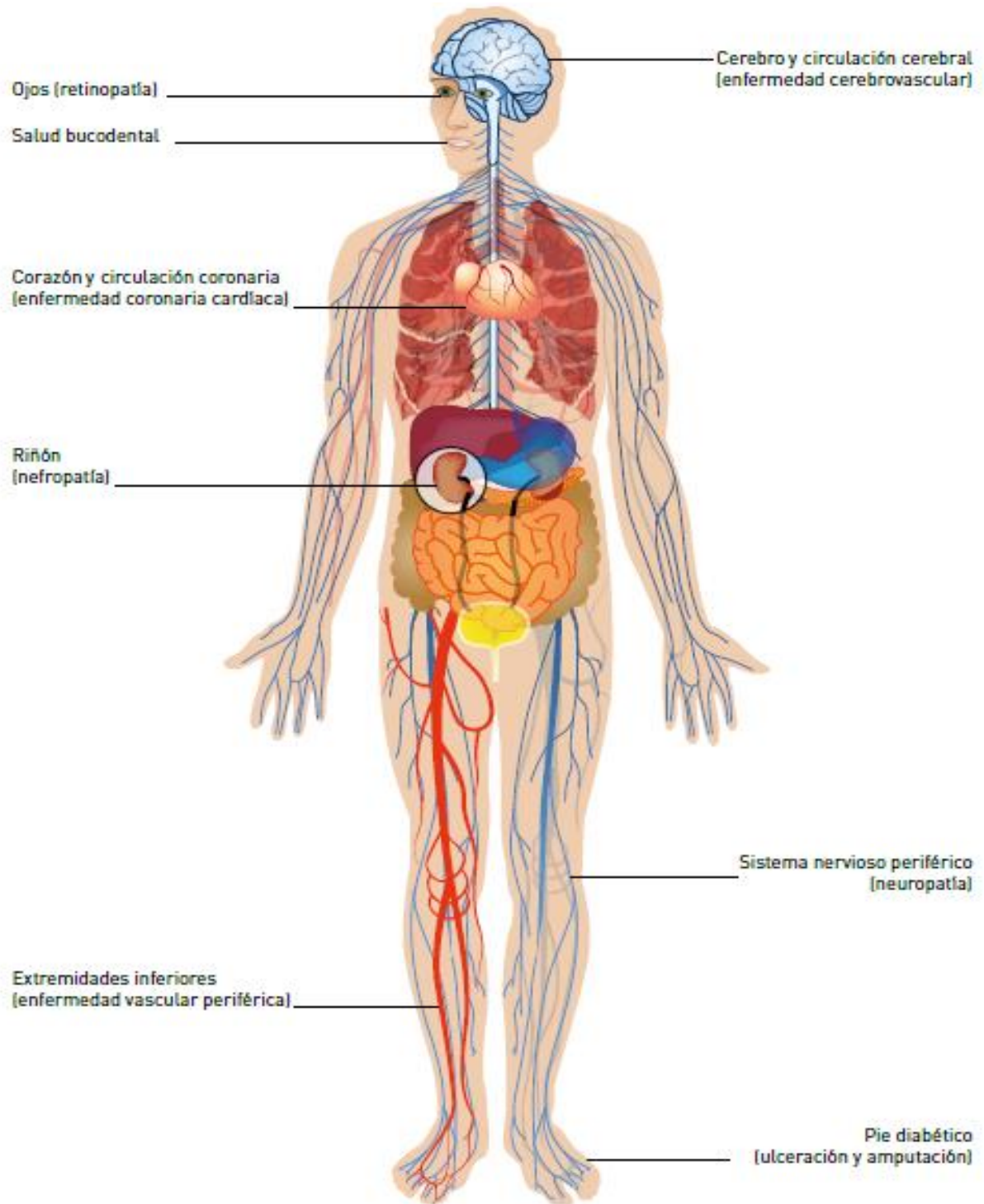
(OMS, 2016, Jiménez, 2013, p.10 y FID, 2013, pp.25-26).

Pie diabético

La diabetes mellitus es la causa más común de amputaciones no traumáticas a nivel de las extremidades inferiores. Se dice que los trastornos vasculares y nerviosos pueden ocasionar que algunos procesos ulcerativos e infecciosos no resuelven de manera adecuada, por lo que la cirugía termina siendo la única opción disponible (Jiménez, 2013, p.10).

Las úlceras crónicas infectadas aumentan el riesgo de sufrir amputaciones, además, la frecuencia oscila entre el 1.5- 3.5% por cada 1000 habitantes por año y suele ser de 10 – 20 veces más alta que en la población sin diabetes (OMS, 2016, pp.30-31).

Imagen 14. Principales complicaciones debido a la diabetes mellitus



Fuente: FID, 2013, p.25

Algunas otras complicaciones que pueden presentarse con menor frecuencia son:

Infecciones:

- Candidiasis
- Mucormicosis
- Otitis externa maligna por *Pseudomona aeruginosa*
- Colecistitis y pielonefritis enfisematosa por *Clostridium* y *E. coli*

Cutáneas:

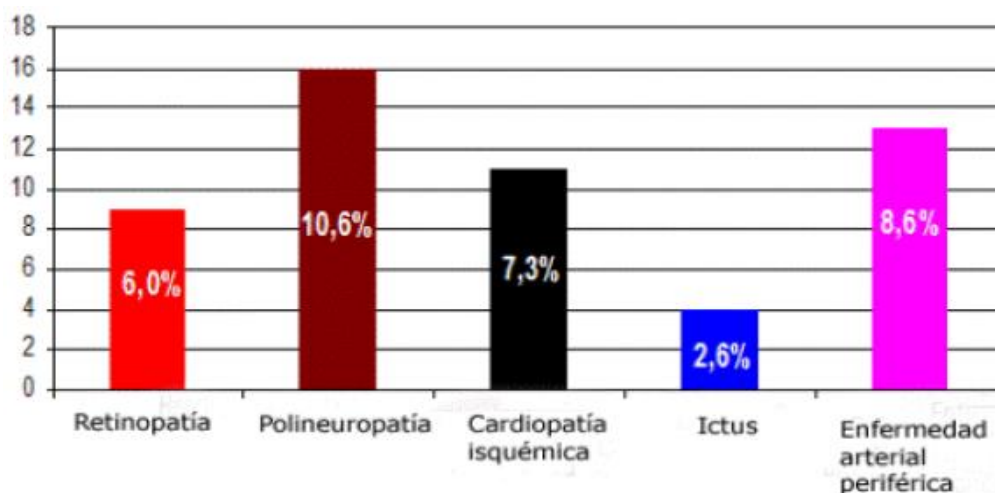
- Dermopatía diabética
- Necrobiosis lipoídica
- Bullosis diabeticorum
- Alteración de cicatrización

Otras:

- Cataratas
- Gingivitis
- Pérdida dental
- Apnea del sueño

(Jiménez, 2013, p.11 y FID, 2013, p.26).

Imagen 15. Complicaciones más frecuentes



Valdés y Campos, 2013, p.128

Por ello, llevar un buen control metabólico es de suma importancia para todos los pacientes diabéticos, ya que, esto les permite retrasar el inicio o la evolución de las complicaciones antes descritas.

Tratamiento no farmacológico

Las intervenciones terapéuticas no farmacológicas representan uno de los pilares más importantes en el manejo y tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Estas estrategias consisten en crear modificaciones sobre la actividad física, estilos de vida y nutrición, lo cual, proporciona mayores beneficios a la salud de las personas (Brajkovich, Izquierdo, Nieto y Cordero, 2012, p.47).

Además, este tipo de intervenciones son las únicas capaces de controlar de forma simultánea la mayoría de problemas metabólicos que presentan los pacientes con diabetes (Reyes et al., 2016, p.101).

Se ha visto que los programas que incluyen modificaciones en los estilos de vida y que involucran al paciente y su red de apoyo, han permitido mejorar el control de la enfermedad y disminuir el uso de algunos medicamentos (Gil et al., 2013, p.14).

Actividad física

Se ha establecido que la realización de ejercicio físico de manera diaria mejora el control de los niveles glucémicos e incluso previene la aparición de la DM en algunos grupos de pacientes. Además, aporta beneficios de manera aguda y crónica, lo cual, ha contribuido a disminuir los factores de riesgo cardiovascular e incrementar la sensación de bienestar del paciente (Brajkovich et al., 2012, p.50).

Dentro de las ventajas que aporta el ejercicio físico se encuentran las siguientes:

- Beneficios sobre metabolismo de hidratos de carbono y sensibilidad a la insulina
- Permite mejorar y mantener el control glucémico
- Aumenta la captación de glucosa por los tejidos
- Reduce la masa grasa
- Disminuye cifras de presión arterial

- Aumenta los niveles de HDL y reduce las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ricas en triglicéridos
- Mejora la actividad fibrinolítica

(Casal y Pinal, 2014, p.5. e Inzucchi et al., 2013, p.1499).

El Programa de Prevención de Diabetes (DPP) estudió a 3.234 personas con prediabetes y por tanto, con un riesgo alto de desarrollar DM. El grupo de pacientes que siguió una dieta baja en grasa y 150 minutos semanales de actividad física moderada durante 3 años, disminuyó el 58% de riesgo para DM y la pérdida de peso aunque modesta (7%), fue el principal predictor de la reducción de riesgo de la enfermedad (Brajkovich et al., 2012, p.50-51).

Por ello, se recomienda que aquellas personas mayores de 18 años realicen al menos 150 minutos por semana de ejercicio de intensidad moderada o 75 minutos de intensidad vigorosa, en donde se involucre más de 2 grupos musculares (ADA, 2017, p.S37).

Además, se ha visto que el ejercicio estructurado por al menos 8 semanas de duración ha reducido la HbA1C en un promedio cercano a los 0.66% en pacientes con DM2, aún, sin modificaciones importantes en el índice de masa corporal (IMC) (ADA, 2017, p.S37).

Por esta razón, la actividad física regular tanto aeróbica como anaeróbica, no solo previene la diabetes, sino, las diferentes complicaciones microvasculares y macrovasculares, disminuyendo los estados inflamatorios crónicos que se han asociado a la resistencia de insulina y a la hiperglucemia crónica (Brajkovich et al., 2012, pp.50-51).

Dieta

Los efectos beneficiosos de la pérdida de peso corporal no se limitan únicamente sobre la glucosa, el tratamiento nutricional también permite mejorar los perfiles de lípidos y contribuye con la disminución de los niveles de tensión arterial sistémica y con un buen control glicémico (Inzucchi et al., 2013, p.1499).

En general, la dieta de un paciente diabético no debería ser diferente de lo que se recomienda al resto de la población, siendo, la única limitación la ingesta de azúcares refinados debido a su rápida absorción y la administración de una dieta hipocalórica. Es importante la individualización de las características y necesidades de cada paciente (Palomares et al., 2015, pp.434-435).

Las dietas con alto porcentaje de fibra, con una proporción adecuada de hidratos de carbono y bajas en azúcares, son eficaces para un control adecuado de los niveles de glucosa sanguínea (Reyes et al., 2016, p.102).

En cuanto al plan nutricional algunas de las recomendaciones que se dan a los pacientes diabéticos son las siguientes:

- Disminución de un 30% de la ingesta de grasa
- Limitar el consumo de hidratos de carbono entre un 55 y 60%
- Consumir cerca de 20 a 30 gramos de fibra diaria
- En pacientes con IMC mayor o igual al 25% de debe de indicar una dieta hipocalórica
- Distribuir el consumo de hidratos de carbono a lo largo del día

(Gil et al., 2013, p.5).

Los carbohidratos cuando representan el 50-60% de la alimentación, tienen un efecto neutro sobre los niveles glicémicos y la alimentación basada en la restricción de ellos y de calorías son efectivas para perder peso en periodos no mayores a un año. Para poder utilizar este tipo de régimen es importante vigilar los perfiles lipídicos y la función renal, para así, poder ajustar la terapia farmacológica según sea necesario (Reyes et al., 2016, pp.102-104 y Brajkovich et al., 2012, p.47).

En cuanto a las proteínas, se dice que no afecta de manera directa a la glucosa, pero, si tiene acción sobre la secreción de insulina y no existen datos que restrinjan su consumo, a menos que el paciente presente una nefropatía (Reyes et al., 2016, pp.102-104).

El consumo diario de fibra soluble debe ser cercano a los 20 - 30 gramos, es decir, de 5-6 porciones de fruta y verdura (Brajkovich et al., 2012, p.48).

La ingesta de alcohol se debe limitar a 10g/día en mujeres y 20g/día en los hombres, y para disminuir el riesgo de hipoglicemias se recomienda consumirlo con comidas. Los edulcorantes como la sacarina no aportan calorías por lo que son seguros utilizarlos en dosis moderadas (Casal et al., 2014, pp.4-5).

Los objetivos de una dieta balanceada incluyen:

- Buen control de HbA1C
- Mantenimiento adecuado de perfil de lípidos
- Reducción del peso corporal para mejorar sensibilidad de insulina y nivel glucémico
- Disminuir las fluctuaciones de glicemia post prandiales
- Prevenir complicaciones agudas y crónicas

(Casal et al., 2014, p.5).

Por esta razón, una de las principales bases para el manejo de los pacientes con diabetes mellitus, es el estilo de vida saludable, lo cual tiene grandes beneficios para la salud del paciente y sobre el control de sus niveles glucémicos. Además, en conjunto con la terapia farmacológica contribuye a reducir el riesgo de padecer alguna de las complicaciones de la enfermedad.

Terapia farmacológica

El desarrollo de nuevas clases de medicamentos antidiabéticos, contribuye a incrementar el número de opciones terapéuticas disponibles para el manejo de la DM2, los cuales pueden prescribirse solos o en conjunto con algún otro fármaco y así, disminuir los niveles sanguíneos de glucosa (Ramírez et al., 2015, p.7334).

Para escoger el fármaco más adecuado para el tratamiento se recomienda seguir un enfoque que se centre en el paciente y además, considerar aspectos como la eficacia, el costo, efectos adversos, efectos a nivel del peso corporal, riesgo de hipoglicemias, las comorbilidades y preferencias del paciente (Ramírez et al., 2015, p.736).

El deterioro progresivo de la enfermedad hace que muchas personas presenten controles glucémicos inadecuados, aún, cuando se está utilizando algún antidiabético oral, lo cual, conduce a realizar modificaciones de los tratamientos y escalar la prescripción de algún nuevo fármaco (Ramírez et al., 2015, p.735).

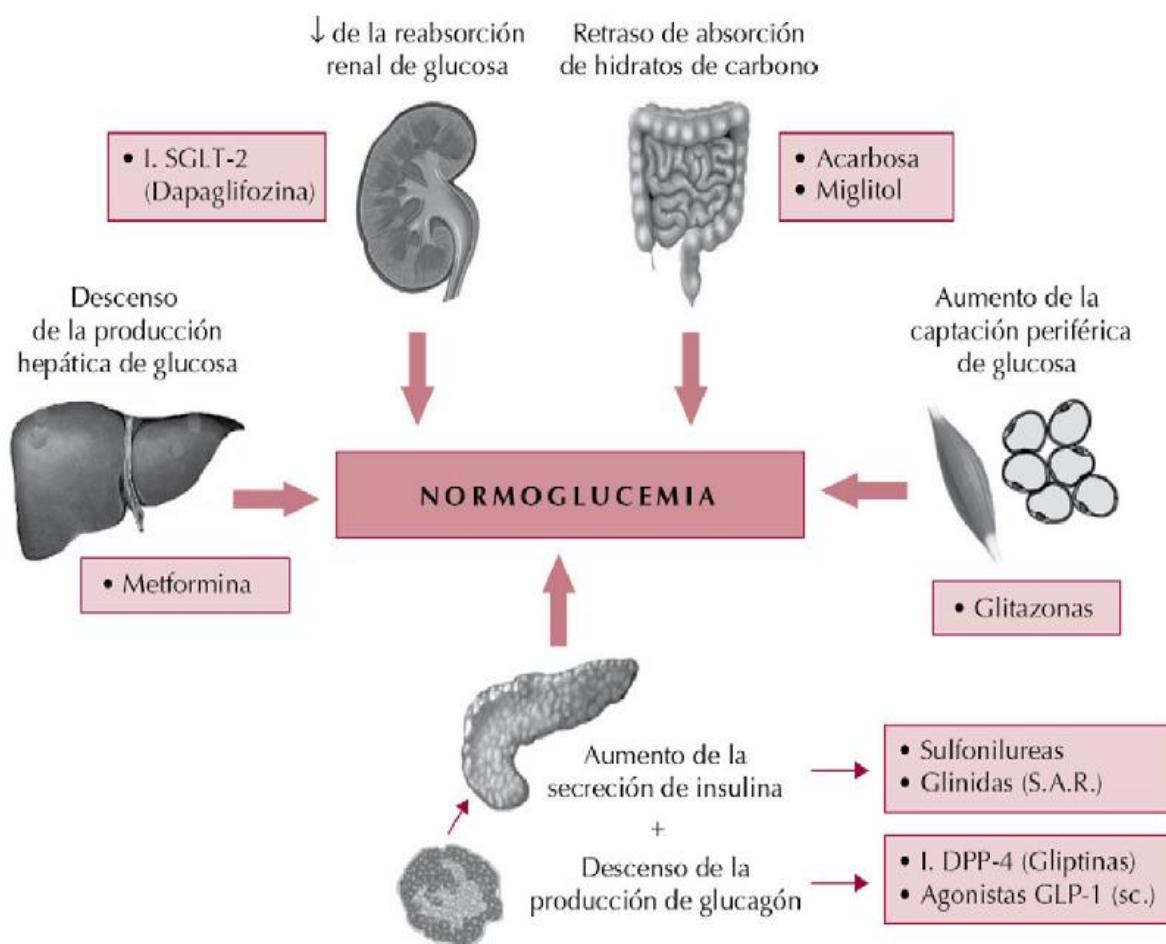
El UK Prospective Diabetes Study (UKDS) informó que sólo el 25% de los pacientes logró una HbA1c <7% con monoterapia de metformina, sulfonilurea o insulina después de nueve años de seguimiento. Esto sugiere que la mayoría de los pacientes requieren más de un medicamento para lograr su objetivo glucémico (Lim et al., 2015, p.2).

También, Lamos et al. (2012) señalan que la importancia de tratamientos farmacológicos eficaces para la diabetes se pone de manifiesto por los resultados de diversos estudios que muestran que el riesgo de complicaciones microvasculares asociadas a la diabetes (neuropatía periférica, nefropatía y retinopatía) están significativamente relacionadas con el control glucémico (p.2545).

Por esta razón, el tratamiento debe iniciarse precozmente, ya que, ello permite un mejor control metabólico y menores complicaciones crónicas a largo plazo. El manejo debe iniciarse preferiblemente con metformina acompañado de los cambios en el estilo de vida. Si a los 3-6 meses de haber iniciado la terapéutica el paciente continua con un control metabólico no adecuado ($HbA1C > 7\%$) se debe iniciar la terapia dual con algún otro antidiabético (Ampudia y Perelló, 2016, p.1019).

Dentro de los fármacos que existen actualmente para el manejo de la diabetes se encuentran las sulfonilureas, meglitinidas, biguanidas, tiazolidinedionas, inhibidores de las alfa glucosidasas, agonistas del receptor de GLP1, inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa (DPP4), pramlintida e insulinas (Reyes et al., 2016, pp.104-107).

Imagen 16. Mecanismos de acción de terapias no insulínicas



Fuente: Palomares et al., 2015, p.438

Metformina

La metformina pertenece al grupo de fármacos conocido como biguanidas y se considera como el tratamiento de primera línea tanto en monoterapia como en adición con otros fármacos, tiene una vida media de aproximadamente 8-12h. Su mecanismo de acción se basa en un incremento de la sensibilidad de la insulina a nivel del hígado y en los tejidos periféricos,

además, inhibe la gluconeogénesis hepática y reduce en menor medida la absorción de glucosa intestinal (Palomares et al., 2015, p.439).

Beneficios

Este fármaco puede utilizarse desde el inicio de la enfermedad de manera conjunta con las medidas no farmacológicas, además, de ser un fármaco seguro y eficaz ofrece los siguientes beneficios:

- Es de bajo costo económico
- No produce hipoglicemia porque no estimula la secreción pancreática de insulina
- No produce aumento de peso corporal
- Reduce el riesgo de infarto agudo al miocardio en un 39%
- Disminuye la mortalidad asociada a la diabetes en un 42% y la mortalidad global en un 36% en pacientes obesos con DM2
- Mejora el perfil lipídico
- Disminuye la HbA1c en un 1.5 – 2%

(Ampudia et al., 2016, p.1015).

Contraindicaciones

Algunas de las contraindicaciones para utilizar la metformina como tratamiento son las siguientes:

- Insuficiencia renal grave con aclaramiento de creatinina <30 ml/min
- Hepatopatías graves
- Insuficiencia cardíaca congestiva

- Cualquier condición que ocasione hipoxia tisular (acidosis metabólica o deshidratación)

(Palomares et al., 2015, p.440).

La metformina podría ocasionar algunos efectos secundarios como diarrea, reacciones cutáneas, sabor metálico, mal absorción de vitamina B12 sin ocasionar anemia perniciosa y en casos raros acidosis láctica (Casal et al., 2014, p.6).

Sulfonilureas

Las sulfonilureas son fármacos que se han utilizado ampliamente en el tratamiento de la DM2, su efecto hipoglucemiante se debe al estímulo ejercido sobre las células beta pancreáticas al aumentar la secreción de insulina, por lo que se considera un secretagogo (Carramiñana, 2014, p.11).

Existen 3 generaciones de sulfonilureas en relación al momento de aparición:

- Primera generación como la tolbutamida y clorpropamida las cuales no se utilizan actualmente
- Segunda y tercera generación son las que se recomiendan utilizar, como por ejemplo, la glibenclamida, glipizida, glimepirida y glicazida

(Palomares et al., 2015, p.439).

Beneficios

Se ha visto que su uso disminuye aproximadamente de un 1-2% los niveles de HbA1C y además reduce en cierto grado el riesgo de complicaciones microvasculares (Inzucchi et al., 2013, p.1500).

Desventajas

Las sulfonilureas tienen un potencial similar al de la metformina, sin embargo, su uso tiene dos desventajas importantes, las hipoglicemias graves que ocurren hasta en un 36% de los pacientes y la ganancia de peso de aproximadamente 2-3kg. Se ha reportado que podría aumentar el riesgo de muerte global y por causas isquémicas, siendo una posible teoría, la alteración que se produce en los procesos de preacondicionamiento isquémico al cerrar los canales de potasio dependientes de ATP del músculo cardíaco (Ampudia et al., 2016, p.1017).

Contraindicaciones

Algunas de las contraindicaciones para utilizar las sulfonilureas son las siguientes:

- Filtrado glomerular <25 ml/min
- Diabetes mellitus tipo 1
- Diabetes secundaria a enfermedad pancreática
- Hepatopatía graves
- Alergia a las sulfamidas

(Casal et al., 2014, p.7).

Dentro de los posibles efectos secundarios que pueden ocasionar se encuentran, las hipoglicemias graves, reacciones cutáneas, alteraciones hematológicas y hepáticas, así como síntomas gastrointestinales y ganancia de peso (Casal et al., 2014, p.7)

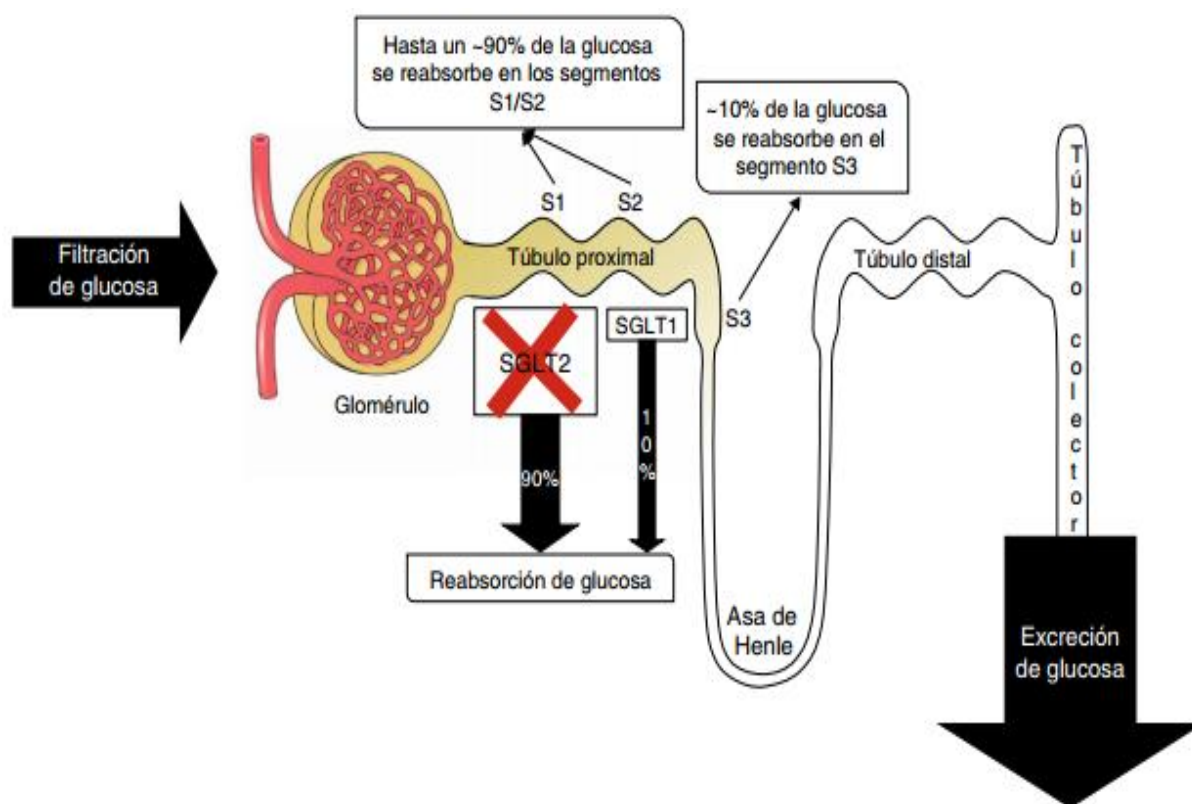
Dapagliflozina

La dapagliflozina pertenece al grupo de fármacos conocidos como inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2 (SGLT2) que actúa a nivel del túbulo contorneado proximal (TCP) de manera competitiva, reversible y selectiva, impidiendo la reabsorción de la glucosa que se filtra por el riñón y produciendo glucosuria (Palomares et al., 2015, p.440).

Estos fármacos han resultado ser eficaces al utilizarlos como monoterapia, terapia dual, terapia triple y en combinaciones con otros medicamentos como la insulina (Ampudia et al., 2016, p.1016).

Su acción hipoglucemiante depende de la función renal que tenga el paciente, siendo alta con una filtración glomerular mayor a 60ml/min y decreciente cuando es igual o inferior a 60 ml/min, por lo cual, el riñón desempeña un rol esencial (Ampudia et al., 2016, p.1016).

Imagen 17. Mecanismo de acción de dapagliflozina



Fuente: Sanz, Botec, Flores, Benaiges y Chillarón, 2015, p.207

El papel del riñón en la homeostasis de la glucosa

La participación del riñón en la homeostasis de la glucosa se describió por primera vez en 1930, sin embargo, no se le dio importancia en ese momento y fue hasta años posteriores en donde se vio que algunas alteraciones en los mecanismos renales que regulaban la glucosa estaban implicados en la patogenia de la diabetes mellitus tipo 2. A partir de ahí, el riñón se convirtió en centro de investigaciones con el objetivo de encontrar nuevas terapias para el manejo de la hiperglicemia (Aylwin, 2016, p.247).

El riñón contribuye con el metabolismo de la glucosa a través de 3 mecanismos:

- Gluconeogénesis
- Captación y consumo de glucosa para sus propias necesidades
- Reabsorción renal de glucosa

(González y Ampudia, 2013, p.37).

En condiciones normales el glomérulo renal filtra cerca de 180g de glucosa al día, cantidad que luego se reabsorbe casi en su totalidad a nivel de los túbulos renales y eliminando a través de la orina menos de 1% de la glucosa filtrada (Aylwin, 2016, p.248).

La reabsorción de la glucosa está mediada a través de los transportadores de glucosa (SGLT) que se encuentran distribuidos por diferentes partes del cuerpo y en donde dos de ellos, SGLT1 y SGLT2, se expresan a nivel del túbulo contorneado proximal (TCP). Ambos presentan una ubicación, afinidad y capacidad distinta de transporte (Aylwin, 2016, p.248).

El SGLT1 tiene baja capacidad pero alta afinidad por la glucosa y se expresa por lo general a nivel intestinal, mientras, que el SGLT2 tiene alta capacidad y una baja afinidad, y se ubica casi de manera exclusiva en la superficie luminal del TCP, en donde reabsorbe el 90% de la glucosa filtrada.

La capacidad renal de reabsorción del sistema SGLT es limitada con un umbral de saturación con valores de glicemia entre 180-120mg/dl. Todo lo que se filtre por encima de este umbral, supera la velocidad de transporte máximo, ocasionando que la glucosa sea eliminada a través de la orina. La inhibición genera que el sistema reduzca el umbral de saturación para glucosuria de manera que esta comience con niveles glucémicos entre 60-80 mg/dl (Aylwin, 2016, p.248).

Beneficios

Los estudios realizados en ciertos grupos de pacientes han demostrado que el medicamento ofrece beneficios como los siguientes:

- Mejor control glucémico
- Disminución de niveles de HbA1c
- Reducción del peso corporal
- Disminución de cifras de presión arterial
- Menor riesgo de hipoglicemias
- Aumenta ligeramente colesterol HDL

(González et al., 2013, p.38 y Aylwin, 2016, p.249).

Contraindicaciones

Se ha observado una pequeña y reversible disminución de la filtración glomerular (FG) en las primeras semanas de tratamiento, sin embargo, en la mayoría de los casos no es necesario suspender el fármaco, por ello, se recomienda no utilizarlo en pacientes que presentan una FG menor a 60ml/min o en pacientes con diálisis renal. Se plantea que el motivo se debe a cambios asociados con la inhibición de la reabsorción tubular de Na⁺ que ocasiona una reducción de la presión intraglomerular y por tanto, una hiperfiltración, siendo este uno de los principales causantes de la nefropatía (Ampudia et al., 2016, p.1016 y Aylwin, 2016, p.251).

Efectos adversos

Los efectos adversos que suelen presentarse con mayor frecuencia son las infecciones micóticas a nivel genital y las infecciones del tracto urinario (ITU), las cuales van de leve a moderado y se suele tratar con terapia habitual. Las mujeres tienen más riesgo de ITU mientras

que los hombres de micosis genitales. Casos de cetoacidosis diabética (CAD) se han reportado con el uso de dapagliflozina sin embargo, se concluyó que la incidencia es poco frecuente y el riesgo beneficio favorece su uso. (Aylwin, 2016, pp.251- 252).

Además, recomienda precaución en la población anciana debido a que se presenta mayor riesgo de insuficiencia renal, hipotensión ortostática y deshidratación (Scheen, 2015, p.33)

Cabe destacar, además, que el Centro de Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA), menciona que con el uso de otros fármacos de la familia de SGLT2 como el caso de la canagliflozina se evidenció un mayor riesgo de amputaciones de miembros inferiores y fracturas, pero no se ha documentado con el caso de la dapagliflozina (FDA, 2016).

CAPITULO III: MARCO METODOLÓGICO

Diseño

Se realizó una revisión bibliográfica basada en distintas publicaciones científicas para comparar los diferentes beneficios metabólicos que ofrecen la dapagliflozina y sulfonilureas añadidas como terapia complementaria a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que tienen inadecuado control glucémico con metformina.

Además, también para determinar cuáles combinaciones terapéuticas ofrecen al paciente mayor protección en cuanto al riesgo de padecer algunas complicaciones propias de la enfermedad.

Por ello, los artículos utilizados en dicha revisión bibliográfica han sido publicados a lo largo de los últimos cinco años.

Criterios de inclusión y criterios de exclusión:

Cuadro 1. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> • Se incluyeron artículos con un máximo de 5 años de antigüedad • Se utilizaron artículos escritos tanto en idioma español 	<ul style="list-style-type: none"> • Se excluyeron artículos con más de 5 años de antigüedad • Se descartaron artículos que no ofrecían datos sobre el uso de la dapagliflozina versus sulfonilurea

<p>como en inglés</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se seleccionaron artículos que hacen referencia al uso de la dapagliflozina y sulfonilureas como terapia complementaria a la metformina en pacientes con diabetes mellitus 2 que tienen inadecuado control glucémico • Se incluyeron aquellos artículos que brindan información específica sobre los efectos metabólicos que ofrece la dapagliflozina versus sulfonilurea añadidas a la metformina como terapia complementaria 	<p>como terapia complementaria a la metformina</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se excluyeron aquellos que no aportaban datos sobre los efectos metabólicos que ofrece la dapagliflozina, sulfonilurea y metformina
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Estrategias de búsqueda

Para la confección de esta revisión bibliográfica se solicitó artículos sobre estudios científicos, revisiones sistemáticas y publicaciones originales en diferentes fuentes como la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASS), la Biblioteca del Hospital Calderón Guardia (HCG) y la Biblioteca de la Universidad Internacional de las Américas (UIA).

También, se consultó en diversas fuentes virtuales como Cochrane, Medline, PubMed y Google Académico. Además se indagó en plataformas virtuales de información de sitios como:

American Diabetes Association (ADA), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Organización Mundial de la Salud (OMS), National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases of USA (NIDDK), Organización de las Naciones Unidas (ONU), Ministerio de Salud Pública de Costa Rica y la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS).

Para recolectar la información de las distintas fuentes se utilizaron ecuaciones de búsqueda como: generalidades de la diabetes mellitus, métodos diagnósticos de diabetes, etiopatogenia y factores de riesgo de diabetes, la diabetes en Costa Rica, tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, dapagliflozina versus sulfonilurea añadido a metformina, sulfonilurea más metformina, dapagliflozina más metformina, control glucémico inadecuado con metformina.

Extracción de datos

Tras realizar la búsqueda inicial se encontraron cerca de 95 artículos en general de los cuales se excluyeron 20 por no aportar información relevante para los objetivos de esta revisión. Finalmente se seleccionaron 75 que si cumplían con los criterios de inclusión y exclusión de los cuales 28 estaban escritos en inglés y 47 en español.

Codificación de las características de los estudios

La información recolectada se estructuró en tres subgrupos para facilitar su análisis de la siguiente manera: los artículos que hablan sólo de dapagliflozina más metformina, los que mencionan las sulfonilureas más metformina y los que comparan a la dapagliflozina y sulfonilureas como terapia complementaria a la metformina.

De los artículos seleccionados se extrae información sobre generalidades de la diabetes mellitus tipo 2 y de los fármacos en cuestión en el estudio, así como datos importantes sobre estudios realizados que permitan demostrar los beneficios que ofrece un fármaco sobre el otro al utilizarlo como terapia complementaria la metformina.

Fuentes de información

A continuación se detalla la lista de artículos seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación, incluyendo aquellos que se utilizaron tanto para el marco referencial como para la discusión.

- 1998. Rodríguez, L., Castro, M., y Zúñiga, N. Mortalidad por diabetes mellitus en Costa Rica. Costa Rica (Utilizado para apartado de antecedentes)
- 2003. Alvarado, V. y Jiménez, M. Síndrome metabólico en pacientes diabéticos tipo 2 e intolerancia a carbohidratos del EBAIS La Mansión, Nicoya. Costa Rica (Utilizado para apartado de antecedentes)
- 2003. Araya, L., Arguedas, C. y Mora, C. Prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 y glucemia alterada en ayunas. Costa Rica (Utilizado para apartado de antecedentes)
- 2004. Rosello M., Arauz, A., Padilla, G. y Morice, A. Prevalencia de diabetes mellitus autorreportada en Costa Rica. Costa Rica (Utilizado para apartado de antecedentes)
- 2008. Laclé, M. y Valero, J. Incidencia de diabetes tipo 2 en un área urbana marginal de Costa Rica. Costa Rica (Utilizado para apartado de antecedentes)
- 2009. Cedeño, M., Alfaro, L., y Sánchez, I. Análisis epidemiológico de la diabetes mellitus. Costa Rica (Utilizado para apartado de antecedentes)

- 2010. Hasbum, B. Epidemiología de la diabetes en Costa Rica. Costa Rica (Utilizado para apartado de antecedentes)
- 2011. Cunningham, F., Leveno, K., Bloom, S., Hauth, J., Rouse, D. y Spong, K. Williams Obstetricia. México (Utilizado para apartado de antecedentes)
- 2012. Brajkovich, I., Izquierdo, M., Nieto, R. y Cordero, M. Tratamiento no farmacológico: aspectos nutricionales, estilo de vida y actividad física. Venezuela
- 2012. Garber, A., Marre, M., Blonde, L., Allavoine, T., Howlett, M., Leherts, P. y Cornes, M. Influence of initial hyperglycaemia, weight and age on the blood glucose lowering efficacy and incidence of hypoglycaemic symptoms with a single-tablet metformin–glibenclamide therapy (Glucovanc) in type 2 diabetes. Estados Unidos
- 2012. Lamos, E., Stein, S. y Davis, S. Combination of glibenclamide-metformin HCl for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Estados Unidos
- 2012. López, M., Chiñas, H., y Rodríguez, G. Ponderación de los factores de riesgo para Diabetes mellitus tipo 2 en un consultorio de medicina familiar. México
- 2012. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. Estados Unidos
- 2012. Nauck, M., Del Prato, S., Meier, J., Durán, S., Rohwedder, K., Elze, M. y Parikh, S. Dapagliflozin Versus Glipizide as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Metformin A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority Trial. Alemania
- 2012. Palacios, A., Durán, M., y Obregón, O. Factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 y síndrome metabólico. Venezuela

- 2013. Federación Internacional de Diabetes (2013) Atlas de la Diabetes de la FID. Bélgica
- 2012. Rojas, E., Molina, R. y Rodríguez, C. Definición, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus. Venezuela
- 2013. Anuj, P., Praveen, S. y Jadardan, S. DIABETES – A HISTORICAL REVIEW. India
- 2013. Bailey, C., Gross, J., Hennicken, D., Iqbal, N., Mansfield, T. y List, J. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. Inglaterra
- 2013. Federación Internacional de Diabetes (2015) Atlas de la Diabetes de la FID. Bélgica
- 2013. Cervantes, D. y Presno, J. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas. México
- 2013. Gil, L., Sil, M., Domínguez, E., Torres, L., Medina, J. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. México
- 2013. González, O. y Ampudia, F. Dapagliflozina, el primer inhibidor SGLT2 en el tratamiento de la diabetes tipo 2. España
- 2013. Goring, S., Hawkins, N., Wygant, G., Roudaut, M., Townsend, R., Wood, I. y Barnett, A. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. Inglaterra
- 2013. Inzucchi, S. y Sherwin, R. Diabetes mellitus tipo 2. España
- 2013. Jiménez, I. Actualización y puesta al día en diabetes mellitus tipo II. España

- 2013. Maletkovic, J. y Drexler, A. Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. Estados Unidos
- 2013. Mudaliar, S., Henry, R., Boden, G., Smith, S., Chalamandaris, A., Duchesne, D., Iqbal, N. y List, J. Changes in Insulin Sensitivity and Insulin Secretion with the Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Dapagliflozin. Estados Unidos
- 2013. Valdés, E. y Camps, M. Características clínicas y frecuencia de complicaciones crónicas en personas con diabetes mellitus tipo 2 de diagnóstico reciente. Cuba
- 2014. Bolinder, J., Ljunggren, O., Johansson, L., Wilding, J. Langkilde, A., Sjostrom, C., Sugg, J. y Parikh, S. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. Suecia
- 2014. Carramiñana, F. Papel de los hipoglucemiantes orales clásicos en el tratamiento actual. España
- 2014. Casal, M. y Pinal, L. Guía de práctica clínica de diabetes mellitus tipo 2. Estados Unidos
- 2014. Dziuba, J., Alperin, P., Rackett, J., Iloeje, U., Goswami, D., Hardy, E., Perlstein, I., Grossman, L. y Cohen, M. Modeling effects of SGLT-2 inhibitor dapagliflozin treatment versus standard diabetes therapy on cardiovascular and microvascular outcomes. Estados Unidos
- 2014. Iglesias, R., Barutell, L., Artola, S., y Serrano, R. Resumen de las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) 2014 para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus. España

- 2014. Mediavilla, J. Aportaciones de los SGLT-2 y nuevos fármacos en investigación. España
- 2014. Sicras, A. y Navarro, R. Combinación de metformina frente a inhibidores de la dipeptidilpeptidasa y sulfonilureas en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Impacto clínico y económico. Perú
- 2014. Velasco, B. y Brena, V. Diabetes mellitus tipo 2: Epidemiología y Emergencia en Salud. México
- 2014. Zhang Q., Dou, J. y Lu, J. Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes. China
- 2014. Mora, E. Estado actual de la diabetes mellitus en el mundo. Costa Rica
- 2015. Charokopou, M., McEwan, P., Lister, S., Callans, L., Bergenheim, K., Tolley, K., Postema, R., Townsend, R. y Roudaut, M. Research: Health Economics The cost-effectiveness of dapagliflozin versus sulfonylurea as an add-on to metformin in the treatment of Type 2 diabetes mellitus. Estados Unidos
- 2015. Lim, P., y Chong, C. What's next after metformin? focus on sulphonylurea: add-on or combination therapy. Malasia
- 2015. Martono, D., Lub, R., Heerspink, H., Hak, E., Wilffert, B. y Denig, P. Systematic Review or Meta-analysis Predictors of response in initial users of metformin and sulphonylurea derivatives: a systematic review. Países Bajos
- 2015. Palomares, R., Jimenez, L., Calvo, R., Llamas, L. y Montero, F. Bases diagnóstico-terapéuticas de la diabetes mellitus. España
- 2015. Pereira, O., Palay, M., Rodríguez, A., Neyra, R. y Chía, M. Hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus. Cuba

- 2015. Prato, S., Nauck, M., García, S., Maffei, L., Rohwedder, K., Theuerkauf, A. y Parikh, S. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. Estados Unidos
- 2015. Parikh, S., Wilding, J., Jabbour, S. y Hardy, E. Dapagliflozin in type 2 diabetes: effectiveness across the spectrum of disease and over time. Estados Unidos
- 2015. Ramírez L., Palencia, J. y Castro, M. Revisión de las guías de tratamiento farmacológico de diabetes mellitus tipo 2 y opinión en Centroamérica. México
- 2015. Rosenstock, J., Hansen, L., Zee, P., Li, Y., Cook, W., Hirshberg, B. y Iqbal, N. (2015) Dual Add-on Therapy in Type 2 Diabetes Poorly Controlled With Metformin Monotherapy: A Randomized Double-Blind Trial of Saxagliptin Plus Dapagliflozin Addition Versus Single Addition of Saxagliptin or Dapagliflozin to Metformin. Estados Unidos
- 2015. Sabale, U., Ekman, M., Granström, O., Bergenheim, K. y McEwan, P. Cost-effectiveness of dapagliflozina (Forxiga®) added to metformin compared with sulphonylurea added to metformin in type 2 diabetes in the Nordic countries. Suecia – Estados Unidos
- 2015. Sanz, P., Botec, P., Flores, J., Benaiges, D. y Chillarón, J. Dapagliflozina: Más allá del control glucémico en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. España
- 2015. Scheen, A. SGLT2 inhibition: efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. Bélgica
- 2015. Soledad, N. Baute, A., y Zamonsky, J. Adherencia al tratamiento en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo II. Uruguay

- 2015. Vivian, E. Dapagliflozin: A new sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor for treatment of type 2 diabetes. Estados Unidos
- 2015. Nwaneri, C. Diabetes mellitus: a complete ancient and modern historical perspective. Inglaterra
- 2015. Whalen, K., Miller, S. y Onge, E. The Role of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes. Estados Unidos
- 2016. Ampudia, F. y Perelló, E. Tratamiento de la diabetes mellitus (II). España
- 2016. Aylwin, C. Nuevos fármacos en diabetes mellitus. Chile
- 2016. Llorente, Y., Soca, P., Rivas, D. y Borrego, Y. Factores de riesgo asociados con la aparición de diabetes mellitus tipo 2 en personas adultas. Cuba
- 2016. Reyes, F., Pérez, M., Figueredo, E., Ramírez, M. y Jiménez, Y. Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. Cuba
- 2016. Sanzana, M. y Durruty, P. Otros tipos específicos de diabetes mellitus. Chile
- 2016. Schrijnders, D., Wever, R., Kleefstra, N., Houweling, S., Hateren, K., Bock, G., Bilo, H., Groenier, K. y Landman, G., y. Addition of sulphonylurea to metformin does not relevantly change body weight: a prospective observational cohort study (ZODIAC-39). Países Bajos
- 2016. Stig, E. y Christensen, M. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis. Inglaterra
- 2016. Tan, X. y Hu, J. Combination therapy for type 2 diabetes: dapagliflozin plus metformin. China
- 2016. Verdaguer J., Martínez, F. y Barría, F. Actualización de la Guía clínica de Retinopatía Diabética para Latinoamérica. Argentina

- 2016. Vinocour, M., Cob, A., Jiménez, J., Mora, B., y Yung, G. Características generales y esquemas de tratamiento en pacientes con diabetes tipo2, participantes en el estudio IDMPS (International Diabetes Management Practice Study) en Costa Rica. Costa Rica
- 2017. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Estados Unidos

Categorías de análisis

1. Determinar el efecto que tiene sobre la hemoglobina glicosilada la dapagliflozina versus sulfonilurea como terapia complementaria a la metformina.

Categorías	Conceptualización
1.1 Diabetes mellitus tipo 2	Enfermedad endocrino - metabólica caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre, debido a una secreción deficiente de insulina o una resistencia a la acción de la misma.
1.2 Hemoglobina glicosilada	Heteroproteína que establece el promedio de niveles de glucosa en sangre y permite determinar el control glucémico de una persona en un período de 3 meses.
1.3 Dapagliflozina	Fármaco antidiabético que actúa a nivel del túbulo contorneado proximal (TCP) de manera competitiva, reversible y selectiva, impidiendo la reabsorción de la glucosa que se filtra por el riñón

1.4 Sulfonilureas

y produciendo glucosuria.

Fármacos hipoglucemiantes orales utilizados para el tratamiento de la DM2, que estimulan a las células beta pancreáticas y aumentan la secreción de insulina.

1.5 Metformina

Fármaco empleado como tratamiento de primera línea para la DM2, que incrementa la sensibilidad de la insulina a nivel del hígado y en los tejidos periféricos, además, inhibe la gluconeogénesis hepática.

1.6 Terapia complementaria

Alternativa que pueden desempeñar alguna función en un programa de tratamiento para mejorar o potenciar un efecto en conjunto con otra terapia.

- Identificar las modificaciones que se producen en el peso corporal y presión arterial del paciente al utilizar dapagliflozina o sulfonilurea como terapia complementaria con metformina.

Categorías

Conceptualización

2.1 Peso corporal

Se refiere a la masa que posee un cuerpo, la cual, se expresa en diferentes medidas como gramos, kilogramos o libras.

2.2 Presión arterial

Es la presión que ejerce la sangre sobre las paredes de las arterias al circular por los vasos sanguíneos.

3. Establecer el riesgo de hipoglicemias en pacientes tratados con dapagliflozina o sulfonilureas en la terapia complementaria con metformina.

Categorías	Conceptualización
3.1 Hipoglicemia	Nivel de glucosa sérica menor a 60-50 mg/dl que puede comprometer la vida de una persona

CAPITULO IV: DISCUSIÓN

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad progresiva, en la cual, con el paso del tiempo amerita de una terapia escalonada. El principal objetivo del tratamiento es disminuir el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares mediante un adecuado control glucémico, minimizando al mismo tiempo, los efectos secundarios y ajustándose a las necesidades del paciente. En algunos casos los objetivos de la terapéutica no se logran con modificaciones en los estilo de vida, ni con fármacos en monoterapia, por lo que se hace necesario avanzar a un manejo farmacológico dual (Goring et al., 2013, p.435).

Existen distintas guías y protocolos sobre el manejo de la DM2 que recomiendan iniciar con metformina como primera opción farmacológica, posteriormente, si el paciente no logra un control adecuado, se deben valorar las diferentes opciones de antidiabéticos orales que ofrece el mercado actualmente y ajustarlo a los requerimientos de la persona. Para ello, se puede tomar en cuenta algunos efectos que se obtienen sobre parámetros como la hemoglobina glicosilada, presión arterial, peso corporal e hipoglicemias, lo cual, disminuye el riesgo complicaciones y ofrece mayores beneficios al paciente (Lim et al., 2015, p.2)

Dentro de las opciones farmacológicas disponibles se encuentran las sulfonilureas, ampliamente conocidas y utilizadas por mucho tiempo y otras de reciente aparición, como la dapagliflozina, perteneciente al grupo de inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2 (SGLT2). Cada una en conjunto con metformina, ofrece algunas ventajas y desventajas, por lo que se hace necesario analizar cuál resultaría más eficaz para el paciente y ofrece mayores beneficios metabólicos.

Por ejemplo, se menciona que la dapagliflozina gracias a su mecanismo de acción, ofrece grandes ventajas a los pacientes, no solo en mejoras de su control glucémico, sino, que cuenta con un riesgo limitado de hipoglicemias, contribuye con la pérdida de peso corporal y disminuye los niveles de presión arterial, lo cual, ayuda a mantener un mejor estado de salud en el paciente diabético tipo 2 (Scheen, 2015, p.1879).

Modificaciones sobre hemoglobina glicosilada

Con respecto a las modificaciones en los valores de hemoglobina glicosilada, Schrijnders et al. (2016) mencionan que con la administración de sulfonilureas en monoterapia, los niveles se mantuvieron por debajo del 7% durante los primeros cuatro años de uso y al quinto año se observó un incremento por encima del nivel de meta deseado (7%) (p.975).

En el caso de los SGLT2 se dice que son efectivos en la reducción de la glicemia en ayuno, postprandial y de los niveles de HbA1C, por lo que, diversos estudios han evaluado y comparado su eficacia tanto en monoterapia como en combinación con metformina (Aylwin, 2016, p.248).

Al utilizar la dapagliflozina como monoterapia, se redujo la HbA1C entre un 0.6% a un 0.9% después de 24-52 semanas de administrarse, lo cual, en conjunto con metformina permite disminuir aún más ese porcentaje (Tan et al., 2016, p.118).

En un meta análisis que incluyó 45 estudios, se demostró que en la monoterapia la HbA1c se reducía en promedio cerca de -0.79% y en combinación con otro hipoglucemiante cerca de un -0.61% (Aylwin, 2016, p.248).

Parikh, Wilding, Jabbour y Hardy (2015) mencionan que algunos estudios comparativos realizados en pacientes diabéticos tipo 2 tratados con dieta y ejercicio y que presentaban controles inadecuados de su diabetes, al iniciarse el tratamiento farmacológico en monoterapia con dapagliflozina obtuvieron una reducción de la HbA1C en un 0.44% (4.8mmol/mol) y se observó disminuciones cercanas al 0.80% (8.7% mmol/mol) al utilizarse dapagliflozina + metformina como complemento (pp.189-192).

Cuando la dapagliflozina se añadió a la metformina durante 24 semanas en pacientes controlados de manera inadecuada con metformina como monoterapia, se observó una disminución media de HbA1C de -0.67% con dapagliflozina de 2.5mg, -0.70% con 5mg y -0.84% con 10 mg (Bailey et al., 2013, p.2).

En un meta análisis sobre la combinación de metformina más dapagliflozina se dio a conocer un descenso del porcentaje de la HbA1C de -0.47% a las 12-24 semanas, -0.37% al año y -0.41% después de 2 años de utilizar la combinación (Zhang, Dou y Lu, 2014, p.315).

Bailey et al. (2012) refieren que los pacientes que recibieron dapagliflozina más metformina mostraron reducciones significativamente altas en los niveles de HbA1C de aproximadamente un 2% después de 24 semanas de administrarse el tratamiento (p.453).

En un estudio realizado con 598 pacientes con diagnóstico de DM2 se escogió al azar, cierta cantidad de personas para utilizar metformina y otra parte para metformina + dapagliflozina, viéndose, que la reducción de la HbA1C fue más eficaz con la terapia combinada que en monoterapia, en donde, además, la mayor cantidad de pacientes que lograron mantener niveles por debajo del 7% fue en los que utilizaban el tratamiento dual (Tan et al., 2016, p.120).

En otra investigación similar que se realizó en un periodo de 24 semanas, se añadió dapagliflozina a los pacientes con controles glucémicos inadecuados con metformina, en donde se mostró que la HbA1C disminuyó en -0.3% de la línea base (Tan et al., 2016, p.120).

Por otra parte, en un estudio comparativo directo realizado entre la dapagliflozina y glipizida (sulfonilurea) en pacientes con control glucémico inadecuado con monoterapia de metformina, se logró observar que a las 52 semanas de administración hubo una reducción media de la HbA1C de -0.52% con ambos fármacos, sin embargo, con la glipizida ese efecto se disminuyó de manera gradual, mientras, que con la dapagliflozina se mantuvo constante a través del tiempo (Tan et al., 2016, p.122).

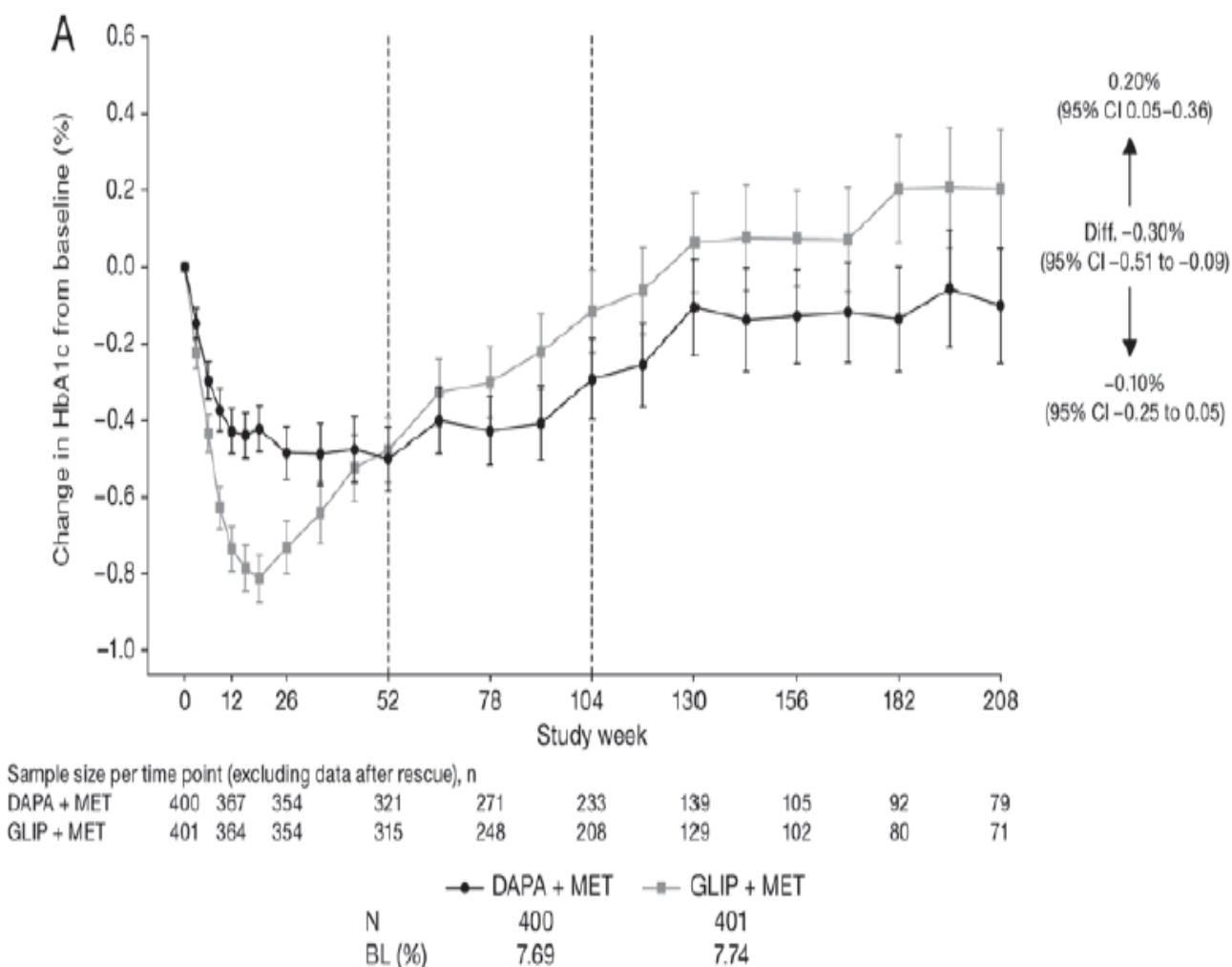
De igual manera Bolinder et al. (2014) mencionan que al utilizar la dapagliflozina se da una reducción inicial de los niveles de HbA1C a las 8 semanas, efecto que se mantiene por más de 102 semanas de tratamiento, con un valor de disminución cercano de -0.42% a las 102 semanas (p.161).

En una publicación realizada por Bailey et al. (2012) mencionan que más del 50% de los pacientes con DM2 tratados con terapias combinadas de metformina y dapagliflozina alcanzaron el objetivo terapéutico, en comparación, con los que recibieron metformina + sulfonilureas como terapia dual (p.448).

En el caso de la dapagliflozina frente a la glipizida, la durabilidad de la disminución de la HbA1C a los 2 años fue mayor para la primera opción, en donde la pendiente de la línea de regresión fue superior para la glipizida (0.59%/año) en comparación con la de la dapagliflozina (0.13%/año) (Parikh et al., 2015, p.192).

Prato et al. (2015) mencionan que la terapia combinada de metformina + dapagliflozina vs metformina + sulfonilurea (glipizida) modificó los niveles de HbA1C de la siguiente manera. La disminución a las 52 semanas fue de -0.50% para el grupo dapagliflozina y -0.48% para el grupo glipizida, a las 104 semanas se vio que el aumento gradual de la HbA1C fue menos profundo con el primer grupo que con el segundo. A las 208 semanas la dapagliflozina se asoció con una reducción de -0.10% vs 0.20% de la glipizida. Por lo cual, las diferencias en reducción entre ambos grupos fue de -0.18% a las 104 semanas y -0.30% a las 208 semanas respectivamente (p.583).

Imagen 18. Reducción de niveles de HbA1C por tiempo en semanas

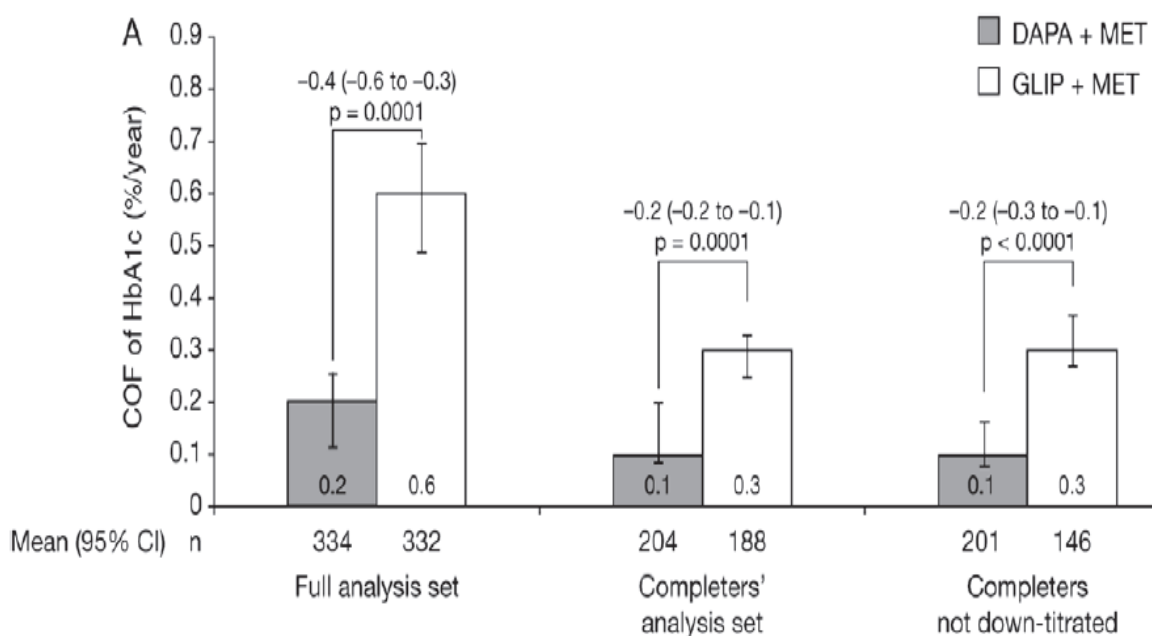


Fuente: Prato et al., 2015, p.584

Se observaron reducciones similares en ambos grupos desde la línea de base hasta la semana 52, sin embargo, en un periodo prolongado, la atenuación en la reducción de la HbA1C fue menos pronunciada para la dapagliflozina + metformina, en comparación con la glipizida + metformina. Por lo que, el coeficiente de fracaso a las 208 semanas fue menor para el primer grupo (0.19%) que para el segundo (0.61%) con una diferencia entre ambos grupos de -0.42%,

señalando así, una mayor eficacia del control glicémico de manera sostenida con la terapia combinada de metformina más dapagliflozina (Prato et al., 2015, p.583).

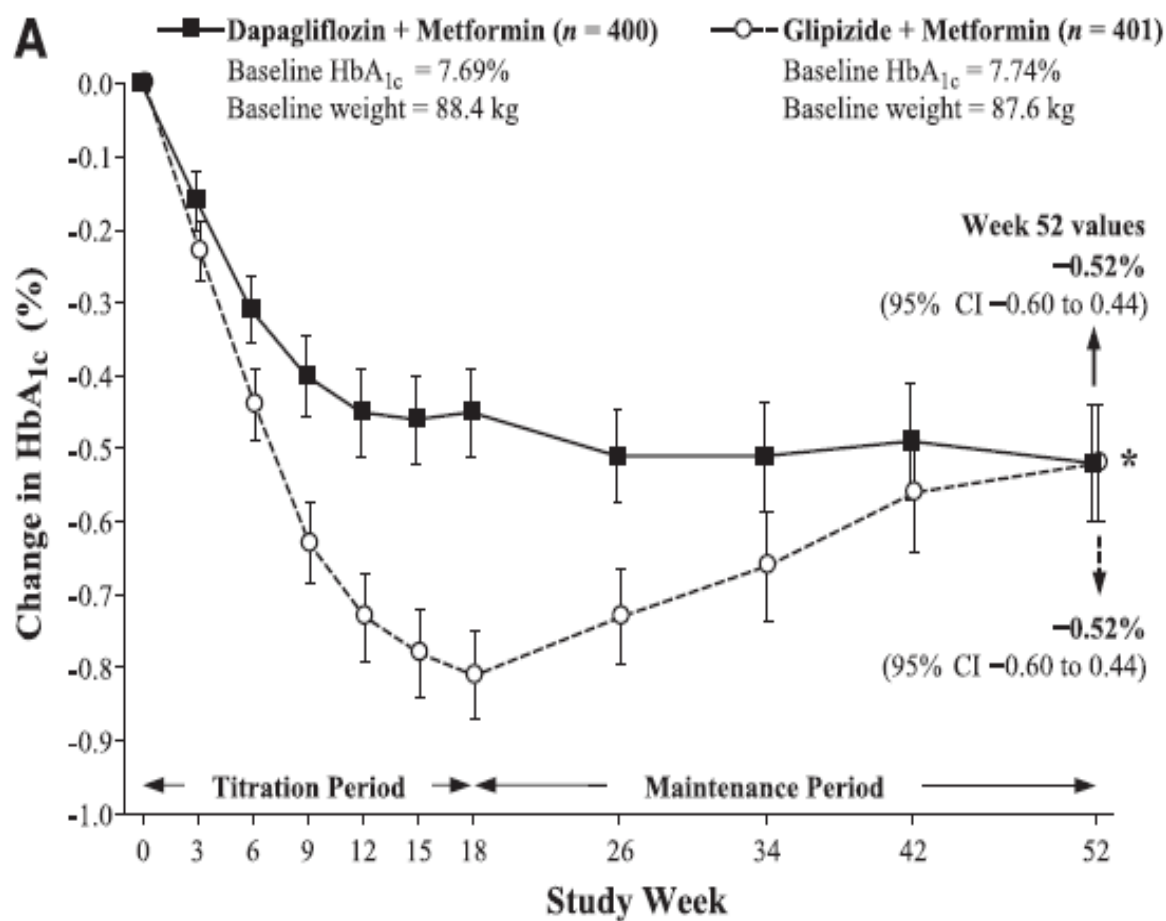
Imagen 19. Coeficiente de fallo sobre niveles de hemoglobina glicosilada



Fuente: Prato et al., 2015, p.58

En otro estudio sobre la dapagliflozina vs sulfonilurea añadida de manera complementaria a la metformina en pacientes con controles glucémicos deficientes, Nauck et al. (2012) refieren que a las 52 semanas de tratamiento, la reducción de los niveles de HbA1C fue similar en ambos grupos, cercano a -0.52%. Sin embargo, con respecto a la eficacia durante el periodo de mantenimiento, mencionan que disminuyó para el grupo de la glipizida y se mantuvo estable para el grupo dapagliflozina (p.2020).

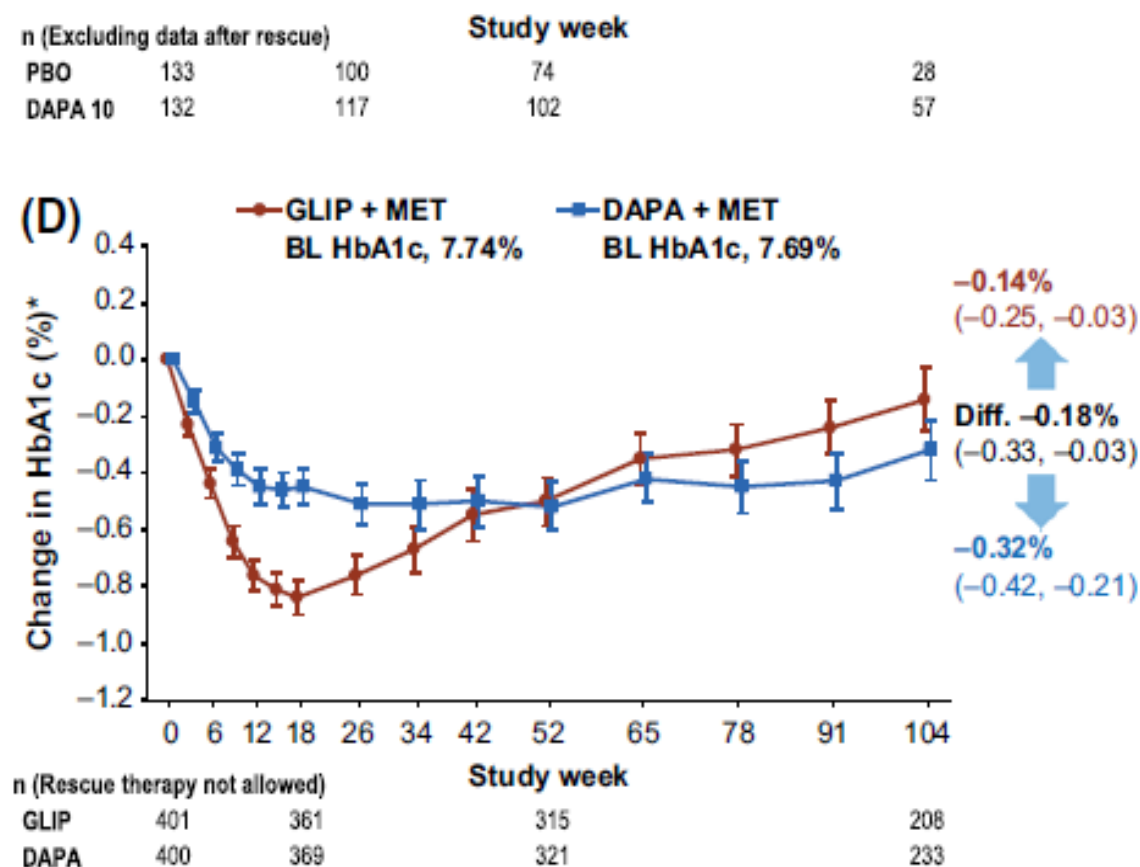
Imagen 20. Cambios en niveles de HbA1C



Fuente: Nauck et al., 2012, p.2016

Charokopou et al. (2015) mencionan que los ensayos clínicos que se han realizado demuestran que la dapagliflozina tiene un control superior sobre la HbA_{1c} cuando se compara con una sulfonilureas, glipizida o cuando ambas se añaden a la metformina (p.891).

Imagen 21. Cambios sobre niveles de HbA1C



Fuente: Parikh et al., 2015, p.193

Modificaciones sobre el peso corporal

Por lo general, la mayoría de paciente con diabetes mellitus tipo 2 asocian algunas comorbilidades como la obesidad, por lo cual, uno de los aspectos a tomar en cuenta en la elección del tratamiento farmacológico es el perfil que ofrece el medicamento en relación a dicho aspecto. Por lo tanto, la terapia ideal debe ser aquella en donde el peso se mantenga neutro o disminuya (Lim et al., 2015, p.4).

La monoterapia utilizada con algunos fármacos como metformina o sulfonilureas de tipo glimepirida y glipizida produjeron una ganancia de peso corporal de 2.11kg y 2.94kg respectivamente, por lo que este efecto debe ser considerado según las características del paciente (Stig y Christensen, 2016, p.1297).

Por su parte, la pérdida de calorías secundaria a la glucosuria producida por el mecanismo de acción de la dapagliflozina, permite que todos los SGLT2 produzcan descensos en el peso corporal, independientemente, de ser usada en monoterapia o de forma dual (Aylwin, 2016, p.250).

La reducción del peso se observa significativamente en la mayoría de los estudios en donde se utilizó tratamiento farmacológico con dapagliflozina (Tan et al., 2016, p.119).

A las 24 semanas de tratamiento, la dapagliflozina redujo el peso corporal total, principalmente, a través de la disminución de la masa grasa, el tejido adiposo visceral y el tejido subcutáneo en pacientes con DM2 que tenían inadecuado control con metformina (Scheen, 2015, p.1892).

La disminución inicial suele ser mayor y se hace evidente aproximadamente luego de 6 semanas de utilizar la dapagliflozina, con reducciones que rondan entre -2.2kg a -3.4kg. Se dice, además, que la pérdida de peso corporal se suele estabilizar a los 6 a 12 meses de haber iniciado el tratamiento (Aylwin, 2016, p.250).

Por su parte, Bailey et al. (2013) mencionan que con la administración de la dapagliflozina la pérdida de peso corporal desde el inicio de la terapia ha sido de aproximadamente de -2.16kg a -3.38 kg (p.3).

En un grupo de pacientes tratados con dapagliflozina se vio que la disminución del peso corporal total presentaba un declive más rápido durante las primeras semanas, seguido de un descenso más gradual a las 24 semanas, con una pérdida promedio de -2.42kg a las 102 semanas. Este descenso se debió a la reducción de la masa grasa total, la cual continuaba cayendo a las 24 y 102 semanas, con cambios sobre la línea de base de -2.80kg (Bolinder et al., 2014, pp.161-164).

En términos de cambios porcentuales medios, la dapagliflozina disminuyó la masa grasa total desde el inicio del tratamiento hasta la semana 24 en -1.1 puntos porcentuales, cuya reducción se acentuó en la semana 102 con -1.5 puntos porcentuales. Además, la dapagliflozina aumentó el tejido magro desde el inicio de la terapia hasta la semana 24 en 0.8 puntos porcentuales y para la semana 102 en 1.3 puntos (Bolinder et al., 2014, pp.161-164).

En la población que utiliza dapagliflozina se obtuvo que a las 24 semanas de tratamiento, un 16% de los pacientes lograron una pérdida significativa $\geq 5\%$, en comparación con el 5.1% de los pacientes que utilizaban otros fármacos (Parikh et al., 2015, pp.190-191).

Para las 12 semanas, se observó reducciones medias del peso corporal sobre la línea de base en aproximadamente -1.58% con el grupo de dapagliflozina, en comparación con el aumento del 0.62% en otros grupos de fármacos (Mudaliar et al., 2013, p.141).

En algunos estudios fase IIb/III, se ha demostrado que la dapagliflozina en monoterapia produce reducciones significativas del peso corporal, las cuales oscilan entre -2.34 kg y -2.69 kg. Además, al utilizar la dapagliflozina junto con otros hipoglicemiantes orales se ha visto que también produce los mismos efectos reductores en diferentes grados (González et al., 2013, p.38).

Sheen et al. (2015) refieren que en un meta análisis se evidenció que con el uso de la dapagliflozina el peso corporal se reducía entre -2.10kg y -1.63kg, y que además, que la diferencia en la reducción del peso en comparación con otros fármacos hipoglucemiantes fue de -2.4kg (p.1892).

Las reducciones del peso corporal con el grupo de dapagliflozina se debe a la glucosuria más la perdida de calorías debido a su mecanismo de acción, y el aumento de peso en el grupo de sulfonilurea ocurre a causa de su acción farmacológica, ocasionando un incremento de la liberación de insulina que lleva a una mayor captación de glucosa (Prato et al., 2015, pp.586-588).

Se menciona que la reducción del peso se mantuvo en los pacientes medicados con dapagliflozina, mientras que, en los que utilizaban sulfonilureas presentaron por su parte un incremento (Vivian, 2015, p.367).

Por ejemplo, uno de los principales efectos secundarios de las sulfonilureas es el incremento del peso corporal, por ello, en los pacientes diabéticos con obesidad hay que valorar el tratamiento que más se ajusta a las necesidades del individuo (Lim et al., 2015, p.4).

Se ha visto que al utilizar sulfonilureas más metformina, esta última puede contrarrestar o no, el efecto de ganancia de peso corporal, por lo que, los cambios pueden no ser muy importantes (Lim et al., 2015, p.4).

Charokopou et al. (2015) mencionan que los estudios realizados sobre la dapagliflozina, demuestran que tiene un mayor efecto sobre la reducción del peso corporal que en comparación con las sulfonilureas o incluso cuando estas últimas se añaden a la metformina de manera complementaria (p.891).

Nauck et al. (2012) refieren que la dapagliflozina produce pérdida de peso, mientras que, las sulfonilureas lo incrementan, lo que resultó en una diferencia media de 4.65kg en la semana 52 de administración, entre ambos medicamentos (p.2020).

En el UK Prospective Diabetes Study se informó de un aumento en el peso corporal de unos 4kg en los primeros 3 años de haber iniciado el tratamiento de sulfonilurea (glibenclamida) con metformina, después de lo cual, el peso permaneció relativamente estable (Schrijnders et al., 2016, p.973).

Vivian et al. (2015) mencionan que la reducción promedio del peso corporal es de entre un 2.5% a un 3.4% de la línea base reportada con el uso de dapagliflozina, en comparación con el descenso promedio de la metformina que es de un 1.7% (p.364).

La pérdida de peso corporal media en los pacientes tratados con dapagliflozina fue de 3.2kg, mientras que, por el contrario, aquellos tratados con glipizida (sulfonilurea) tuvieron una ganancia media de 1.4kg (Vivian, 2015, p.367).

Schrijnders et al. (2016), mencionan que en el Ensayo de Progresión de Resultados de Diabetes (ADOPT), se vio que la glibenclamida en monoterapia causó un aumento de 1.6kg de peso corporal en el primer año y se relaciona, también, con una masa corporal más alta de 1.05kg/m² en un periodo de 12 meses en comparación con el uso de metformina (p.974).

Después de 5 años de utilizar glicazida o glibenclamida no se ha presentado aumentos significativos de peso. Algunos estudios muestran modestos incrementos en el peso corporal que van desde 0.5 a 3kg, en donde la mayoría de pacientes tuvieron un seguimiento por 12 meses (Schrijnders et al., 2016, pp.975-976).

En un estudio clínico se comparó a la dapagliflozina versus glipizida en pacientes con DM2 con control inadecuado con metformina en monoterapia, en donde, a las 52 semanas de tratamiento, el peso promedio basal cambió con una reducción de -3.4kg para el grupo de la dapagliflozina vs un incremento de 1.6kg para el grupo sulfonilurea, con una diferencia entre ambos de -5.1 kg (Tan et al., 2016, p.122).

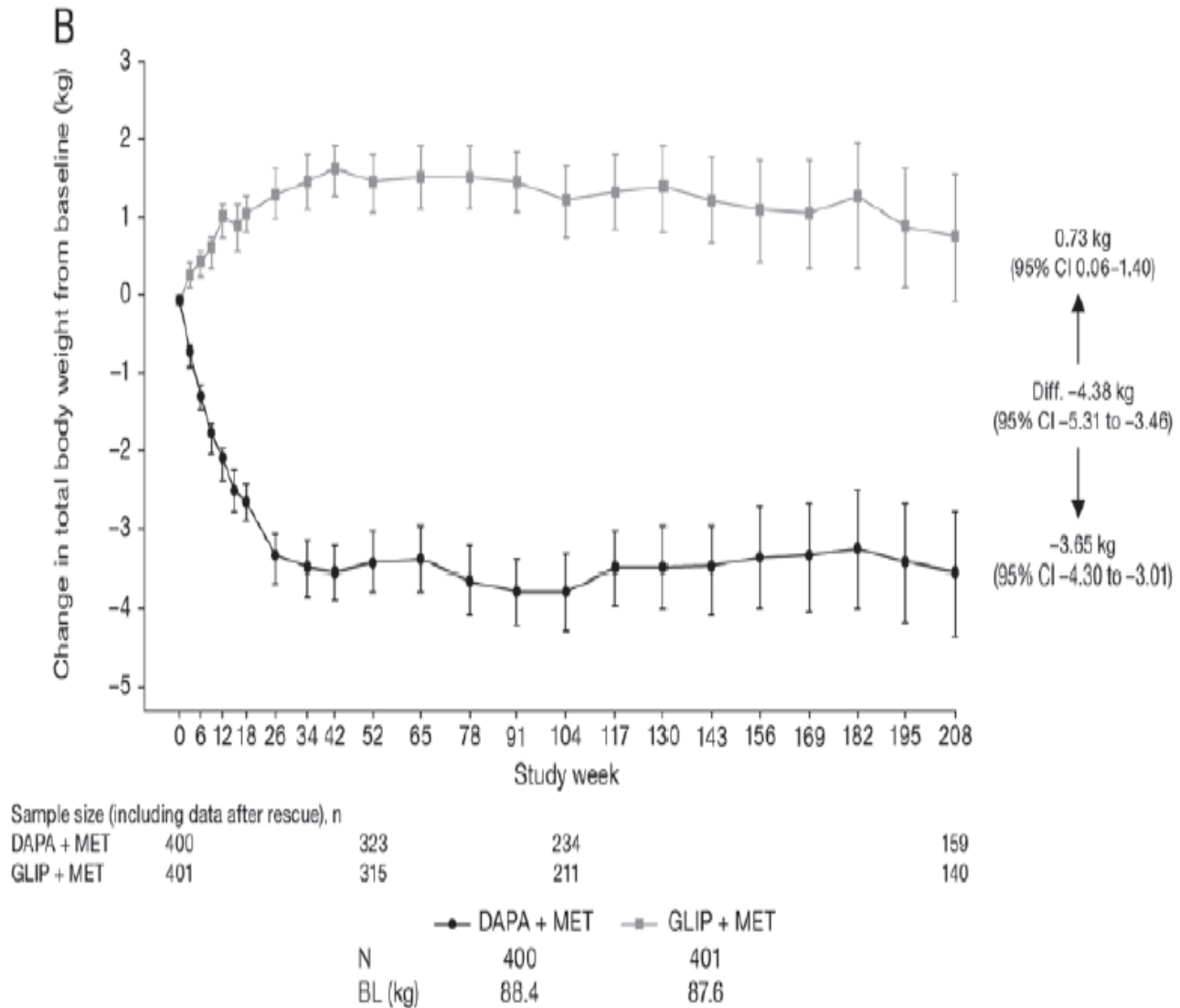
Bailey et al. (2012) refieren que la pérdida de peso media que se produce con la terapia combinada de dapagliflozina + metformina se duplica, en comparación con la monoterapia, ya sea con dapagliflozina o metformina (pp.448-449).

Se menciona que la dapagliflozina logra mantener la pérdida de peso corporal por periodos prolongados de tratamiento. Por ejemplo, se ha visto que a los 2 años de utilizar los medicamentos, la dapagliflozina tiene una disminución del peso total promedio de 2.41kg en monoterapia y de 3.10kg en conjunto con metformina (Parikh et al., 2015, p.192).

En un estudio comparativo entre la dapagliflozina vs glipizide la diferencia de peso entre ambas fue de 5.06kg, por lo cual, se dice que la pérdida de peso a largo plazo con dapagliflozina es marcada, pero, por el contrario, con las sulfonilureas se produce un incremento (Parikh et al., 2015, p.192).

Prato et al. (2015) mencionan que la pérdida de peso corporal con dapagliflozina a las 52 semanas se mantuvo, a las 104 semanas fue de -3.89kg y a las 208 semanas fue de -3.65kg. Por el contrario, el incremento de peso con sulfonilurea se mantuvo hasta la semana 52, a las 104 semanas fue de 1.18kg y a las 208 semanas de 0.73kg, con una diferencia entre ambos grupos de -4.38kg (pp.583-584).

Imagen 22. Cambios en el peso corporal total

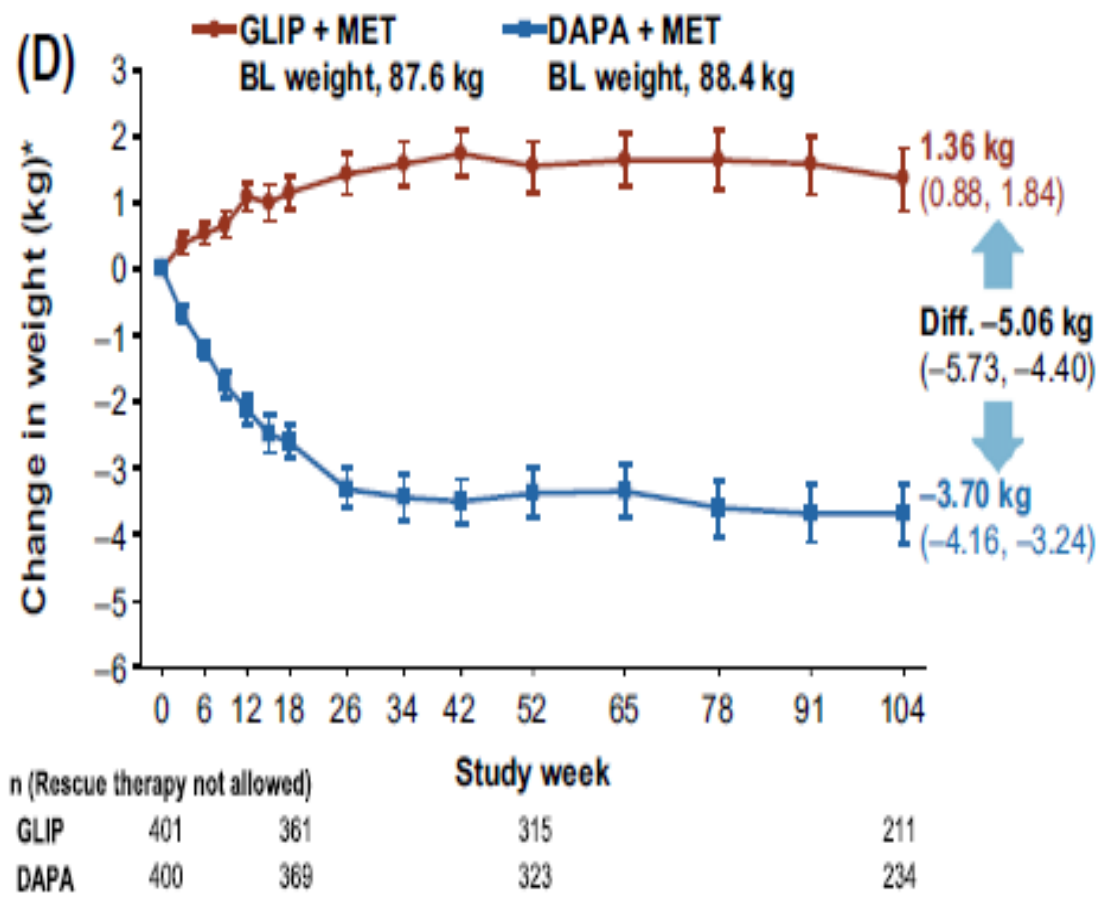


Fuente: Prato et al., 2015, p.584

Además, la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento por control glucémico inadecuado a las semana 52 fue de 0.2% para la dapagliflozina versus un 3.6% para el grupo de glipizida (Nauck, et al., 2012, p.2020).

Goring et al. (2013) mencionan que en los ensayos clínicos realizados se observó un aumento del peso corporal en los pacientes tratados con sulfonilureas de aproximadamente 4.3kg, mientras que, los pacientes que utilizaban dapagliflozina tuvieron una disminución. Después de las 52 semanas de tratamiento la dapagliflozina redujo -3.2kg, lo que equivale aproximadamente a una diferencia de 5kg en comparación con el incremento de peso observado con las sulfonilureas (pp.435-438).

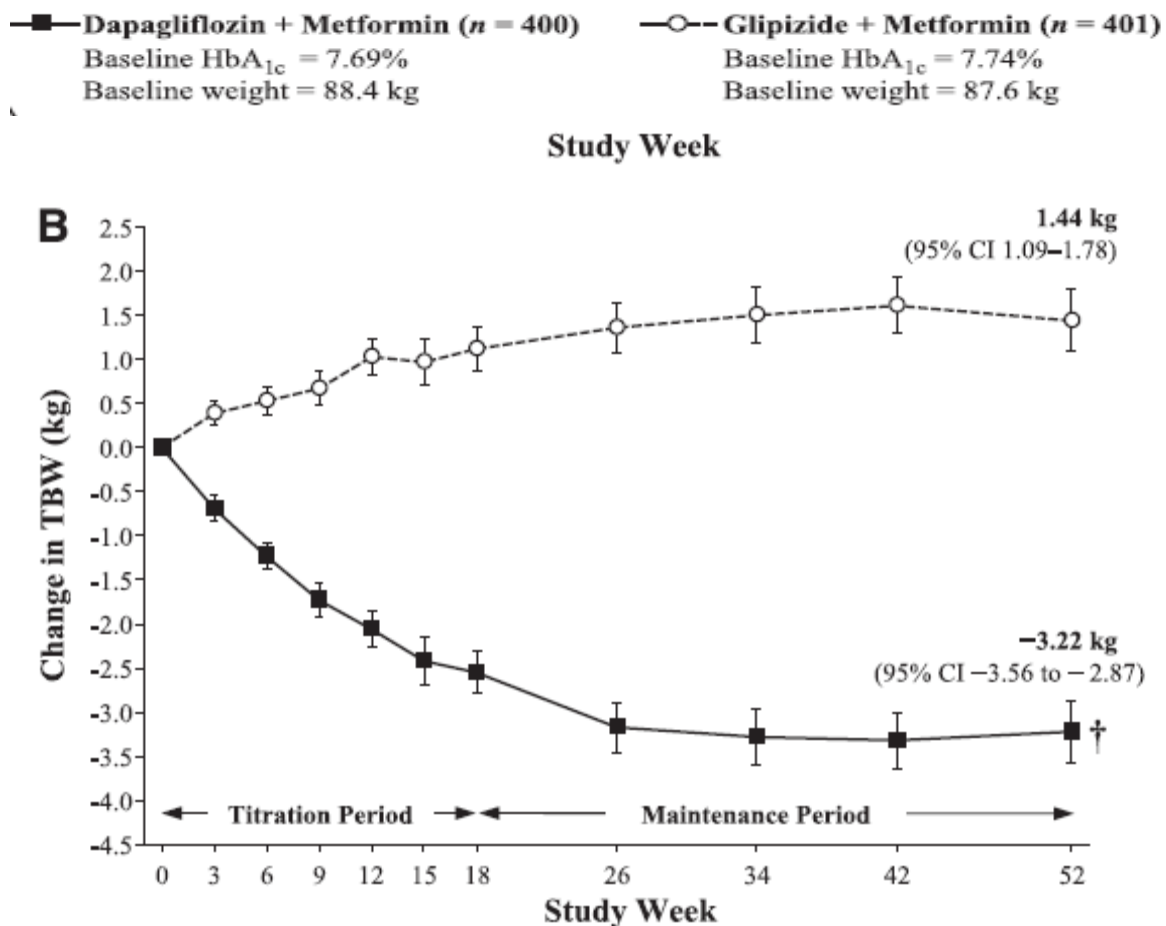
Imagen 23. Modificaciones sobre peso corporal entre glipizida vs dapagliflozina añadidas como terapia complementaria a la metformina



Fuente: Parikh et al., 2015, p.194

En general, la pérdida de peso producida por la dapagliflozina en pacientes con DM2 tiene una serie de beneficios como la reducción de la incidencia de resistencia a la insulina y de enfermedades cardiovasculares, por lo tanto, se recomienda a los pacientes obesos con DM2 por su efecto reductor de peso, a diferencia de las sulfonilureas que lo aumentan potencialmente (Tan et al., 2016, p.122).

Imagen 24. Cambios ocurridos sobre peso corporal total en ambos grupos de fármacos



Fuente: Nauck et al., 2012, p.2016

Efecto sobre niveles de presión arterial

Se ha demostrado y relacionado que la hipertensión arterial sistémica aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares para los pacientes diabéticos, por lo que, los agentes farmacológicos que posean efectos reductores de la presión sanguínea pueden contribuir con la disminución de este tipo de riesgos (Tan et al., 2016, p.123).

La dapagliflozina es beneficiosa en la disminución de las cifras de tensión arterial (PA), especialmente, sobre la presión arterial sistólica (PAS). El mecanismo se debe probablemente a la diuresis osmótica y/o a la pérdida de sodio. En pacientes con DM2 y enfermedades cardiovasculares, con el uso del medicamento se ha observado una disminución de la PAS de -2.7mmHg (Tan et al., 2016, p.119).

En un análisis realizado, se observó que el tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2 con dapagliflozina logró reducir las cifras de presión arterial sistólica en 5mmHg (Parikh et al., 2015, p.191).

A las 24 semanas de tratamiento la dapagliflozina disminuyó la presión arterial sistólica y presión arterial diastólica en 2.1 a 5.1mmHg y 1.8 a 2.5mmHg respectivamente (Bailey et al., 2013, p.8).

En una revisión sistemática y meta análisis, los SGLT2 redujeron significativamente la presión arterial sistólica en -4mmHg y la presión arterial diastólica en -1.6mmHg, desde el inicio del tratamiento (Scheen, 2015, p.1893).

Scheen et al. (2015) mencionan que en un análisis de 12 estudios controlados durante 24 semanas, se vio que la dapagliflozina se asociaba con un cambio promedio de la PAS de 4.4mmHg y de la PAD de 2.1mmHg desde el comienzo de la terapia (p.1893).

Por otra parte, un meta análisis de 27 estudios aleatorizados que evaluaron el impacto de los SGLT2 en la presión arterial, encontraron una diferencia promedio de la presión arterial sistólica de -4.0mmHg y de la presión arterial diastólica (PAD) de -1.6mmHg, al compararlas con otros fármacos hipoglucemiantes orales (Aylwin, 2016, p.250).

En otro análisis agrupado de 13 estudios controlados hasta las 24 semanas, se dieron cambios de la PAS de -3.6mmHg y de la PAD de -1.2mmHg en pacientes hipertensos (> 140mmHg) y de -2.6 y -1.2 respectivamente, en los pacientes no hipertensos. Además, las reducciones de la presión arterial persistieron luego de las 24 semanas (Scheen, 2015, p.1893).

Miller et al. (2015), refieren que se presentan disminuciones de la presión arterial sistólica de -3.8 a -5.4 mmHg en los grupos donde se utiliza la dapagliflozina (Whalen, Miller y Onge., 2015, p.1159).

Los SGLT2 como la dapagliflozina ejerce mayores efectos reductores sobre las cifras de tensión arterial que otros medicamentos hipoglucemiantes como la metformina, sulfonilureas y saxagliptina (Scheen, 2015, p.1893).

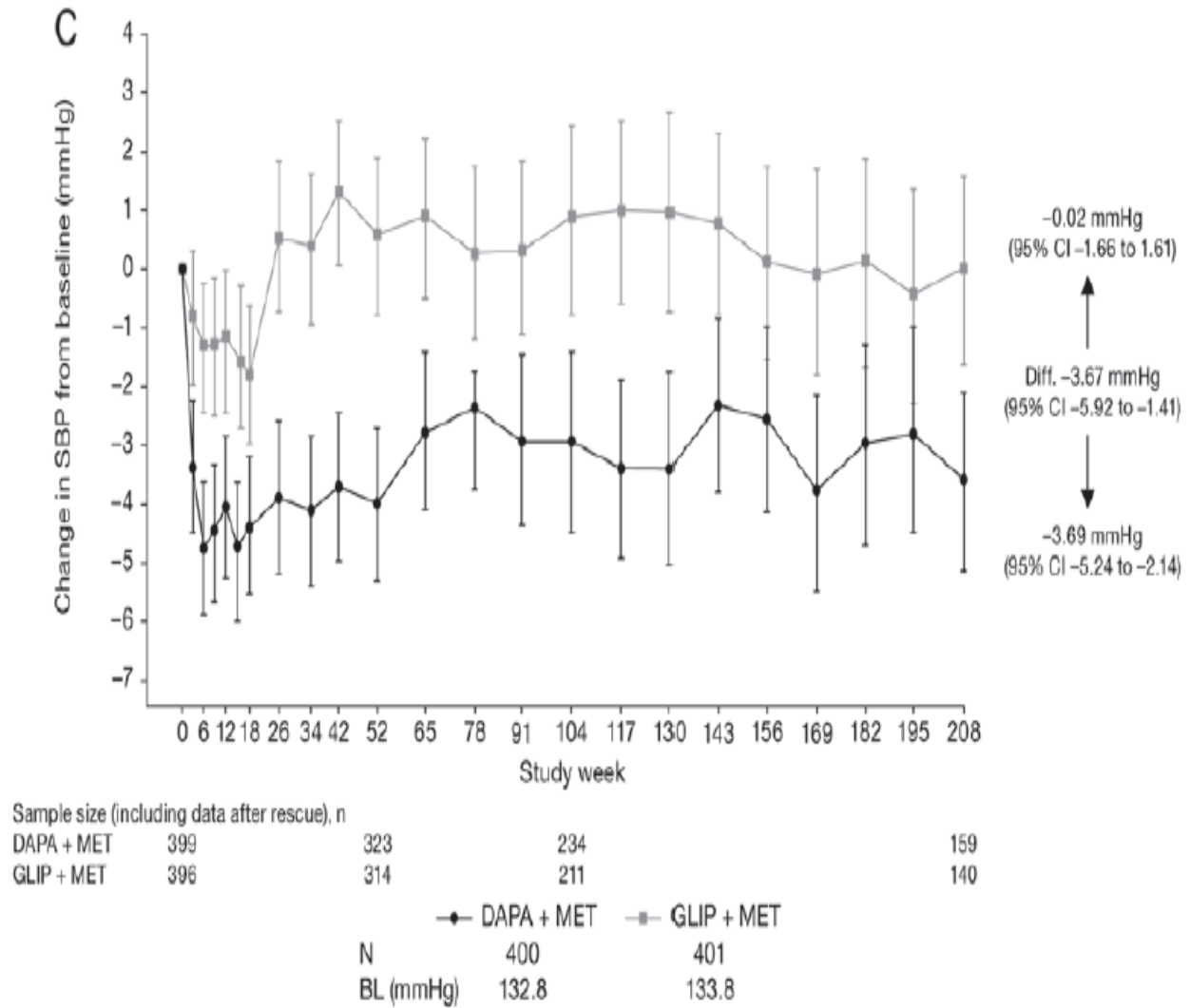
La dapagliflozina más metformina, versus, la glipizida (sulfonilurea) más metformina, podrían reducir las cifras de presión arterial sistólica con diferencias de -5.1mmHg para el primer grupo y -3.9mmHg para el segundo grupo de medicamentos respectivamente (Tan et al., 2016, p.123).

Hennicken et al. (2012) mencionan que las reducciones de la presión arterial son mayores al utilizar tratamiento combinado de dapagliflozina más metformina, sin llegar a causar hipotensión ortostática (p.455).

Prato et al. (2015) refieren que la presión arterial sistólica se redujo de la línea base a las 52 semanas en el grupo de dapagliflozina más metformina en -4.10mmHg , pero, en el grupo de sulfonilurea más metformina no ocurrió esta disminución (0.61 mmHg). Durante los periodos de extensión, la disminución de la PAS se mantuvo en el primer grupo, pero, el en segundo no se dieron cambios significativos (p.585).

Los cambios sobre la presión arterial sistólica media a través de las semanas en el grupo de dapagliflozina más metformina y de sulfonilurea más metformina fueron los siguientes: a las 104 semanas -3mmHg vs 0.89mmHg respectivamente, a las 208 semanas fue de -3.69mmHg frente a un -0.02mmHg respectivamente, con una diferencia entre ambos de -3.67mmHg (Prato et al., 2015, p.585).

Imagen 25. Cambios en las cifras de presión arterial sistólica en grupos tratados con dapagliflozina versus sulfonilurea de tipo glipizida



Fuente: Prato et al., 2015, p.584

Prato et al. (2015) mencionan que las reducciones sostenidas sobre la PAS se mantuvieron hasta las 208 semanas en el grupo de la dapagliflozina con metformina, además, señalan el beneficio que obtienen los pacientes sobre el riesgo cardiovascular (pp.586-588).

Considerando la terapia combinada de metformina más dapagliflozina resultó en una disminución de la presión arterial sistólica a las 12-24 semanas de duración con una diferencia media de 3.45mmHg. Del mismo modo, la presión arterial diastólica tuvo cambios que oscilaron en 1.91mmHg (Zhang et al., 2014, p.318).

Una pérdida de peso de 2kg asociado con dapagliflozina contribuye en un 28% a disminuir los niveles de PAS y en un 24% para la PAD. Por lo tanto, el descenso de la PA junto con otros efectos que ofrece el medicamento, se podría usar en pacientes hipertenso y obesos con diagnóstico de DM2, particularmente en aquellos que tienen dificultad para controlar la hipertensión y además, contribuye a reducir los riesgos por enfermedades de tipo cardiovascular (Scheen, 2015, p.1893).

Riesgo de eventos hipoglucémicos

El uso de fármacos SGLT2 se asocian con un bajo riesgo de presentar hipoglicemias, esto se atribuye a su mecanismo de acción el cual es independiente del efecto de la insulina y que además, la glucosuria suele iniciarse por encima de los niveles glicémicos que producen síntomas hipoglucémicos (Aylwin, 2016, p.250).

El riesgo de hipoglicemias es mayor al utilizar otros medicamentos como metformina o sulfonilureas, ya sea, de manera independiente en cada una o en combinaciones (Aylwin, 2016, p.250).

Una de las principales preocupaciones al utilizar las sulfonilureas son el riesgo de hipoglucemias, en un estudio retrospectivo multicéntrico con cerca de 72 pacientes, tres de ellos

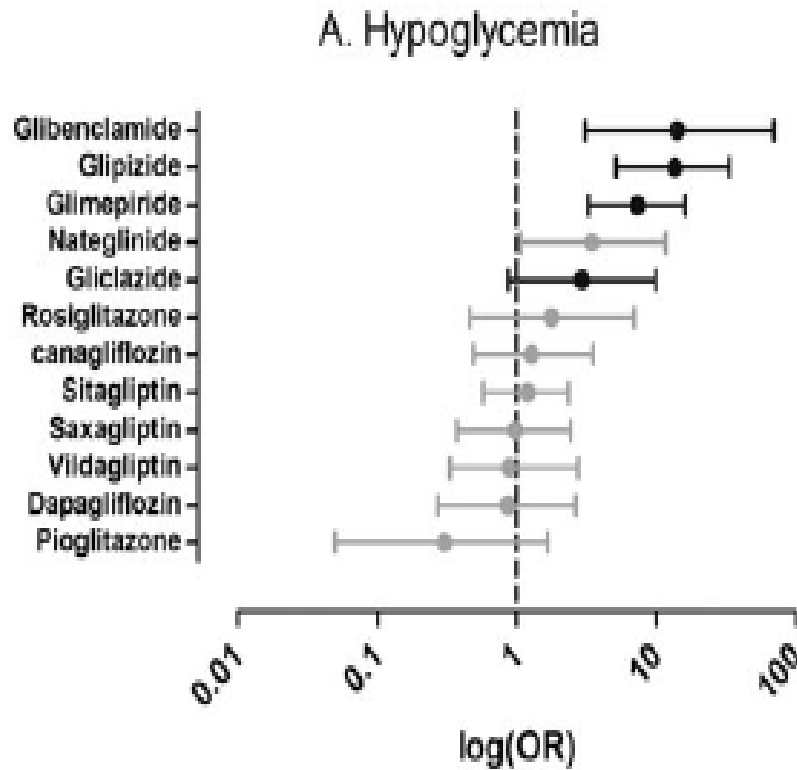
presentaron hipoglicemia con glibenclamida o glipizida coadministrada con la metformina (Lim et al., 2015, p.4).

Bilo et al. (2016) y Barnett et al. (2013), también mencionan que uno de los efectos secundarios más común con el uso de sulfonilureas es el riesgo de eventos hipoglucemiantes. Además, las probabilidades de hipoglucemia asociada con dapagliflozina fue significativamente menor que con las sulfonilureas (p.978 y p.436).

La proporción de pacientes reportados con episodios de hipoglicemia fue 10 veces mayor en los que utilizaban sulfonilureas como la glipizida (40.8%), que en comparación con el grupo que empleaba la dapagliflozina (3.5%). Además, la frecuencia de los eventos hipoglucémicos se mantuvieron altos en el grupo de glipizida con un 45.8%, frente al 4.2% del grupo de dapagliflozina (Vivian, 2015, p.367).

En trece ensayos clínicos se evidenció que el riesgo de las hipoglicemias era alto para los fármacos pertenecientes al grupo de las sulfonilureas, en donde la gliclazida fue la que presento un riesgo menor en comparación son glimepiride y glibenclamida (Stig et al., 2016, p.1291).

Imagen 26. Riesgo individual de fármacos antidiabéticos orales de presentar episodios hipoglucémicos



Fuente: Stig et al., 2016, p.1297

Gracias al mecanismo hipoglucemiantes no insulínico que presenta la dapagliflozina, contribuye con la metformina a mejorar el resultado terapéutico y a disminuir la incidencia en el riesgo de este tipo de eventos (Tan et al, 2016, p.119).

La dapagliflozina tiene una baja frecuencia en el riesgo de presentar eventos hipoglucemiantes debido a su efecto independiente de la insulina. En el estudio de no inferioridad, la dapagliflozina redujo significativamente la proporción de pacientes que sufrían de

hipoglicemias en comparación con las sulfonilureas como la glipizida, con un 3.5% frente a un 40.8% respectivamente (Tan et al, 2016, p.123).

Bailey et al. (2012) mencionan que la incidencia de hipoglicemias fue baja en los grupos de tratamiento con dapagliflozina y metformina, por lo que, ninguno de los dos fármacos son propensos a causar este tipo de episodios aun cuando se utilizan de forma combinada (p.454).

La dapagliflozina induce la excreción urinaria de glucosa, disminuyendo así, los niveles de glucosa sanguínea y la filtración de la misma, por lo que, tiene un riesgo intrínseco bajo de causar hipoglicemias (Parikh et al., 2015, p.190).

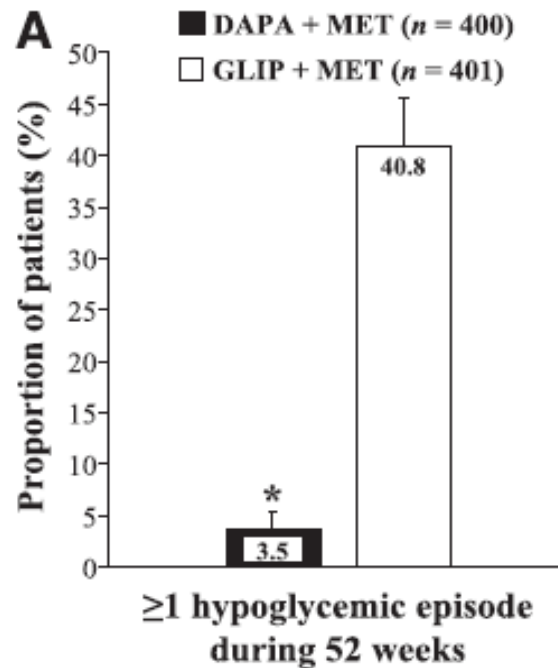
Prato et al. (2015), mencionan que la mayoría de los eventos hipoglucémicos ocurrieron en el grupo de glipizida en comparación con el de la dapagliflozina, en todos los puntos de tiempos evaluados. La proporción de pacientes con estos eventos fue menor en la dapagliflozina con un 5.4% frente al 51.5% que ocasionan las sulfonilureas, a las 208 semanas (p.586).

En el grupo glipizida 3 pacientes experimentaron episodios de hipoglicemias severos y 7 tuvieron que discontinuar el tratamiento por la misma causa, en comparación con el uso de la dapagliflozina en donde es mucho menor estos eventos (Prato et al., 2015, p586).

El tratamiento con metformina se asoció a unas 10 veces a menor incidencia de hipoglicemias en comparación con las sulfonilureas , siendo algunos de los episodios que se presentan con la metformina de menor importancia de gravedad (Prato et al., 2015, pp.586-588).

Menos eventos hipoglucémicos fueron reportados en pacientes tratados con dapagliflozina en comparación con los que usan glipizida. Ninguno de los pacientes medicados con dapagliflozina ameritó discontinuar el tratamiento y de los que utilizaban sulfonilurea algunos presentaron episodios hipoglucémicos importantes (Nauck et al., 2012, p.2020).

Imagen 27. Comparación de eventos hipoglucémicos en pacientes tratados con dapagliflozina y glipizida (sulfonilurea) en combinación con metformina



Fuente: Nauck et al., 2012, p.2017

Lamos et al. (2012) mencionan que la glibenclamida ha demostrado producir mayores eventos hipoglucémicos que incluso otras sulfonilureas debido a la actividad de sus metabolitos. En un estudio de 33.243 personas tratadas con sulfonilureas, se observó que el riesgo de hipoglicemias fue un 40% menor con glipizida y un 26% menor con la glicazida que con la glibenclamida (p.2549).

La dapagliflozina, se asoció con un riesgo reducido de presentar episodios hipoglucémicos en comparación con las sulfonilureas, al tiempo que ofrece un mejor control

glucémico sobre los pacientes con DM2 que no responden adecuadamente a la metformina como monoterapia (Goring et al., 2013, p.438).

Las terapias de combinación son más efectivas que las monoterapias, en donde la combinación de dapagliflozina más metformina se asoció con una incidencia menor de eventos hipoglucémicos, que en comparación con la glibenclamida (Garber et al., 2012, p.174).

Sheen (2015) menciona que los eventos hipoglucémicos con el uso de dapagliflozina se presentaron de manera leve y no hubo un aumento significativo con el paso del tiempo. En general, la dapagliflozina produjo mucho menos episodios de hipoglucemias en comparación con las sulfonilureas, en pacientes con diabetes mellitus tipo dos que tiene inadecuado control glucémico con metformina (pp.1894-1895).

Imagen 28. Modificaciones que ejercen la dapagliflozina y sulfonilures en combinación con metformina

Variable	Dapagliflozin + metformin ^{††}	Sulfonylurea + metformin ^{††}
Δ HbA _{1c} *; %	-0.52	-0.52
Δ Weight* (kg)	-3.22	1.44
Δ SBP*; mmHg	-4.30	0.80
Δ TC*; mg/dl	0.071	-0.028
Δ HDL-C*; mg/dl	0.069	-0.002
Probability of discontinuation [§]	0.091	0.059
Probability. of hypoglycaemic events (symptomatic) [¶]	0.035	0.408
Probability of hypoglycaemia (severe) [¶]	0.000	0.007
Probability of urinary tract infection [¶]	0.108	0.064
Probability of genital infection [¶]	0.123	0.027

Fuente: Charokopou et al., 2015, p.892

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones:

A pesar que la dapagliflozina es un fármaco de reciente comercialización en comparación con las sulfonilureas, ha demostrado tener una serie de beneficios y ventajas al utilizarlo como tratamiento complementario en los pacientes que tienen controles glucémicos inadecuados con la metformina como monoterapia. Por ello, se aconseja a que los médicos se informen sobre esta nueva opción terapéutica y determinar en cuales pacientes podría administrarse sin mayores complicaciones y ser de gran utilidad en el manejo de la enfermedad.

En cuanto a las modificaciones que se producen sobre la hemoglobina glicosilada:

A lo largo de la revisión bibliográfica realizada se logró recolectar información que permite establecer que la dapagliflozina en conjunto con la metformina ofrece mayores reducciones sobre los niveles de hemoglobina glucosilada, en comparación con el uso de las sulfonilureas.

Este descenso permite que el paciente tenga un mayor control de su diabetes y al mismo tiempo, poder reducir el riesgo de sufrir algunas de las complicaciones que se relacionan de manera proporcional con los niveles de hemoglobina glucosilada como por ejemplo las retinopatías diabéticas.

De igual forma, al regular los niveles de hemoglobina glucosilada con el uso de la dapagliflozina, se puede disminuir las posibilidades de que el paciente a largo plazo ocupe la introducción de una terapia farmacológica triple.

En relación a la disminución del peso corporal se concluye lo siguiente:

En el caso de la diabetes mellitus tipo dos uno de los principales factores predisponentes y que aumentan el riesgo de complicaciones es la obesidad, la cual, aumenta la morbi-mortalidad de estos pacientes. Así como el desarrollo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares. Por esta razón, utilizar fármacos que ofrezcan como parte de sus efectos una reducción del peso corporal contribuirían con un mejor manejo y control de los niveles glucémicos.

La dapagliflozina ha resultado tener mayores beneficios sobre la reducción del peso corporal gracias a su mecanismo de acción en donde se logra perder cerca de 200-300 calorías diarias, mientras, que las sulfonilureas, por el contrario, suelen aumentar el porcentaje de peso de los pacientes que la utilizan, ya sea en monoterapia, o terapia doble con metformina, lo cual podría ocasionar mayores problemas al paciente.

En cuanto a los efectos que se producen sobre las cifras de presión arterial:

Una de las comorbilidades que se presentan con frecuencia es los pacientes diabéticos es la hipertensión arterial, la cual predispone a mayores complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares, que incluso podrían ocasionar la muerte.

Por ello, con el paso del tiempo se han tratado de crear fármacos con mayores beneficios para el paciente, tal es el caso de la dapagliflozina. En donde dicho efecto está relacionado con su mecanismo de acción al ocasionar una diuresis osmótica y depleción de volumen, por lo que actúa como un tipo de diurético.

Los estudios han establecido que al utilizarla en conjunto con la metformina, se logra disminuir los niveles de la presión arterial sistémica en general, pero, con una mayor reducción sobre la presión arterial sistólica, mientras que, al emplear las sulfonilureas, los estudios han

demostrado que tienen poco o nulo efecto sobre la tensión arterial y no disminuye riesgos cardiovasculares.

Con respecto al riesgo de eventos hipoglucémicos:

Uno de los efectos que suelen afectar a los pacientes diabéticos cuando utilizan terapias combinadas son los episodios de hipoglucemias. Las distintas publicaciones concluyen en que las sulfonilureas tienen un porcentaje elevado de riesgo de ocasionar este tipo de eventos, los cuales pueden ser muy perjudiciales para el paciente. Se documenta aun mayor cantidad de casos cuando se utiliza en conjunto con metformina.

En cambio, en los pacientes que utilizan dapagliflozina junto a metformina, el número de casos reportados son mínimos o no suelen presentarse, es decir, ofrecen una mayor ventaja en cuanto a la prevención de las hipoglicemias.

En cuanto a los efectos adversos con el uso de dapagliflozina se concluye que:

En relación a las infecciones del tracto urinario y genitales, se vio un mayor riesgo de presentarse, sin embargo, responden adecuadamente al tratamiento habitual y no representan un mayor problema.

En el caso de la cetoacidosis diabética se ha documentado con muy poca frecuencia y además, el beneficio es mayor que el riesgo que representa.

En los pacientes ancianos, se debe tomar en cuenta que presentan una mayor susceptibilidad a la hipotensión ortostática, por lo que se debe vigilar de manera más estricta.

En cuanto a las amputaciones y fracturas se vio un aumento del riesgo con el uso de canagliflozina pero no se ha documentado con la administración de la dapagliflozina.

Es así, como se concluye que el uso de dapagliflozina más metformina sería la mejor opción terapéutica para el paciente con diabetes mellitus tipos 2 en lugar de las sulfonilureas, ya que, ofrece mayores beneficios que no solo ayudan a controlar los valores glucémicos, sino, que evitan el desarrollo de complicaciones.

Recomendaciones:

Se recomienda el empleo de la dapagliflozina en lugar de las sulfonilureas en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que tienen un inadecuado control glucémico con metformina y que tienen una tasa de filtración glomerular mayor o igual a 60ml/min y que no presenta alguna otra contraindicación para su uso.

En los pacientes con niveles de hemoglobina glicosilada elevados y que no se logra disminuir con monoterapia de metformina, se recomienda emplear la dapagliflozina en lugar de sulfoniluras, ya que, permite mayores controles y reducciones a corto y largo plazo.

En aquellos pacientes diabéticos y que presentan sobrepeso u obesidad se recomienda su uso de igual manera, para contribuir con la disminución del peso corporal del paciente y reducir complicaciones en su salud. No se aconseja el uso de sulfonilureas más metformina en conjunto, para este tipo de pacientes

En las personas que padecen de alguna patología cardiovascular, el uso de la dapagliflozina está recomendado, principalmente por su efecto reductor de las cifras de presión arterial. El uso de sulfonilureas en conjunto a la metformina también se puede utilizar, sin embargo, no ofrece ventajas sobre este aspecto.

Los pacientes que son sensibles o tiene una mayores predisposición a presentar eventos hipoglucémicos por distintos motivos, se recomienda el uso de la dapagliflozina, la cual presenta escasos o nulos efectos sobre este aspecto. Por el contrario, no se recomienda la combinación de sulfonilurea más metformina, puesto que incrementa en mayor medida el número de pacientes con este tipo de complicaciones.

En general, se recomienda en uso de la terapia combinada con dapagliflozina y metformina en lugar de las sulfonilureas, por todos los efectos beneficiosos que ofrece a la población con DM2, siempre tomando en cuenta las características y necesidades del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alvarado, V. y Jiménez, M. (2003). Síndrome metabólico en pacientes diabéticos tipo 2 e intolerancia a carbohidratos del EBAIS La Mansión, Nicoya. *Acta Med Cost.* 45-154

American Diabetes Association (2012) *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.* *Diabetes Care.* 35(1) S64-S71

American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes.* *Diabetes Care* (2017) *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus* 40 (1) S1-S135

Ampudia, F. y Perelló, E. (2016) *Tratamiento de la diabetes mellitus (II).* Hipoglucemiantes no insulínicos 1013-1025

Anuj, P., Praveen, S. y Jadardan, S. (2013) *DIABETES – A HISTORICAL REVIEW* *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 83-84

Araya, L., Arguedas, C. y Mora, C. (2003) *Prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 y glucemia alterada en ayunas. Estudio San Rafael de Heredia Costa Rica.* *Revista ALAD.* 99-106

Aylwin, C. (2016). *Nuevos fármacos en diabetes mellitus.* *Revista Médica Clínica Condes.* 235-256

Bailey, C., Gross, J., Hennicken, D., Iqbal, N., Mansfield, T. y List, J. (2013). *Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial.* *BMC Medicine.* 1-10

Bolinder, J., Ljunggren, O., Johansson, L., Wilding, J. Langkilde, A., Sjostrom, C., Sugg, J. y Parikh, S. (2014) *Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body*

fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 159–169

Brajkovich, I., Izquierdo, M., Nieto, R. y Cordero, M. (2012) Tratamiento no farmacológico: aspectos nutricionales, estilo de vida y actividad física. *Cirugía bariátrica* 47-57

Carramiñana, F. (2014) Papel de los hipoglucemiantes orales clásicos en el tratamiento actual. Actualización del tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes tipo II 9-15

Casal, M. y Pinal, L. (2014) Guía de práctica clínica de diabetes mellitus tipo 2. *iMedPub Journals* 1-18

Cedeño, M., Alfaro, L., y Sánchez, I. (2009) Análisis epidemiológico de la diabetes mellitus. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica* 331-336

Cervantes, D. y Presno, J. (2013) Fisiopatología de la diabetes y los mecanismo de muerte de las células β pancreáticas. *Revista de endocrinología y nutrición* 98-106

Charokopou, M., McEwan, P., Lister, S., Callans, L., Bergenheim, K., Tolley, K., Postema, R., Townsend, R. y Roudaut, M. (2015) Research: Health Economics The cost-effectiveness of dapagliflozin versus sulfonylurea as an add-on to metformin in the treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 890–898

Cunningham, F., Leveno, K., Bloom, S., Hauth, J., Rouse, D. y Spong, K. (2011) *Williams Obstetricia*: McGraw-Hill

Dziuba, J., Alperin, P., Racketa, J., Iloeje, U., Goswami, D., Hardy, E., Perlstein, I., Grossman, L. y Cohen, M. (2014) Modeling effects of SGLT-2 inhibitor dapagliflozin treatment

versus standard diabetes therapy on cardiovascular and microvascular outcomes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 628–635

Federación Internacional de Diabetes (2013) Atlas de la Diabetes de la FID. 6 Edición
1- 162

Federación Internacional de Diabetes (2015) Atlas de la Diabetes de la FID. 7 Edición
1-144

Garber, A., Marre, M., Blonde, L., Allavoine, T., Howlett, M., Leherts, P. y Cornes, M. (2012) Influence of initial hyperglycaemia, weight and age on the blood glucose lowering efficacy and incidence of hypoglycaemic symptoms with a single-tablet metformin–glibenclamide therapy (Glucovanc) in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 171–179

Gil, L., Sil, M., Domínguez, E., Torres, L., Medina, J. (2013). Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Revista Médica Instituto Mexicano del Seguro Social*. 51 (1) 1-16

González, O. y Ampudia, F. (2013) Dapagliflozina, el primer inhibidor SGLT2 en el tratamiento de la diabetes tipo 2. *Med Clin* 36-43

Goring, S., Hawkins, N., Wygant, G., Roudaut, M., Townsend, R., Wood, I. y Barnett, A. (2013). Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 433–442

Hasbum, B. (2010) Epidemiología de la diabetes en Costa Rica. *Diabetes en Latinoamérica*. Servicio de Medicina Interna. Unidad de Referencia de Diabetes. Hospital México. Caja Costarricense de Seguro Social. San José. Costa Rica 91 -94

Iglesias, R., Barutell, L., Artola, S., y Serrano, R. (2014). Resumen de las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) 2014 para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus 1-24

Inzucchi, S. y Sherwin, R. (2013). Diabetes mellitus tipo 2. Elsevier España. 1494-1503

Jiménez, I. (2013) Actualización y puesta al día en diabetes mellitus tipo II. Universidad Internacional de Andalucía, España. 1-53

Lacé, M. y Valero, J. (2008). Incidencia de diabetes tipo 2 en un área urbana marginal de Costa Rica. Acta Med Cost. 29-34

Lamos, E., Stein, S. y Davis, S. (2012). Combination of glibenclamide-metformin HCl for the treatment of type 2 diabetes mellitus, Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2545-2554

Lim, P., y Chong, C. (2015) What's next after metformin? focus on sulphonylurea: add-on or combination therapy. Pharmacy Practice. 1-7

Llorente, Y., Soca, P., Rivas, D. y Borrego, Y. (2016) Factores de riesgo asociados con la aparición de diabetes mellitus tipo 2 en personas adultas. Rev Cubana Endocrinología 123-133

López, M., Chiñas, H., y Rodríguez, G. (2012). Ponderación de los factores de riesgo para Diabetes mellitus tipo 2 en un consultorio de medicina familiar. Artículo original. 19 (2) 38-42

Maletkovic, J. y Drexler, A. (2013) Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. Endocrinol Metab Clin 677-695

Martono, D., Lub, R., Heerspink, H., Hak, E., Wilffert, B. y Denig, P. (2015). Systematic Review or Meta-analysis Predictors of response in initial users of metformin and sulphonylurea derivatives: a systematic review. *DiabeticMedicine*.853-864

Mediavilla, J. (2014) Aportaciones de los SGLT-2 y nuevos fármacos en investigación. Actualización del tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes tipo II 34-40

Ministerio de Salud de Costa Rica (2011). Política Nacional de Seguridad Alimentaria y Nutricional 1-75

Mora, E. (2014) Estado actual de la diabetes mellitus en el mundo. *Acta medica costarricense* 44-46

Mudaliar, S., Henry, R., Boden, G., Smith, S., Chalamandaris, A., Duchesne, D., Iqbal, N. y List, J. (2013) Changes in Insulin Sensitivity and Insulin Secretion with the Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Dapagliflozin 137 -144

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases of USA (November, 2016). What is Diabetes? Recuperado de: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/diabetes/informacion-general/que-es>

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (Noviembre 2016) Información general sobre Diabetes. Síntomas y causas de diabetes. Recuperado de: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/diabetes/informacion-general/sintomas-causas>

Nauck, M., Del Prato, S., Meier, J., Durán, S., Rohwedder, K., Elze, M. y Parikh, S. y (2012) Dapagliflozin Versus Glipizide as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Who

Have Inadequate Glycemic Control With Metformin A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority Trial 2015-2022

Nwaneri, C. (2015) Diabetes mellitus: a complete ancient and modern historical perspective. WebmedCentral Diabete. 1-28

Organización Mundial de la Salud (2016) Qué es la diabetes. Diabetes Action Online. Recuperado de: http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/es/index3.html

Organización Mundial de la Salud (2016) Informe Mundial Sobre Diabetes. La carga Mundial 1-188

Organización Mundial de la Salud (2016) Perfiles de los países para la diabetes. Recuperado de: <http://www.who.int/diabetes/country-profiles/es/>

Organización Mundial de la Salud (Noviembre 2017). Diabetes. Recuperado de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>

Organización Panamericana de la Salud (Junio 2016) El número de personas con diabetes en las Américas se triplicó desde 1980. Recuperado de: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11889%3Adiabetes-in-the-americas&Itemid=1926&lang=es

Organización Panamericana de la Salud (Noviembre ,2016) Acerca de diabetes. Enfermedades no Transmisibles y Salud Mental. Recuperado de http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=6717%3A2012-about-diabetes&catid=4475%3Adiabetes-content2&Itemid=39447&lang=es

Palacios, A., Durán, M., y Obregón, O. (2012) Factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 y síndrome metabólico. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo* 34-40

Palomares, R., Jimenez, L., Calvo, R., Llamas, L. y Montero, F. (2015). Bases diagnóstico-terapéuticas de la diabetes mellitus. Elsevier España. 432-441

Parikh, S., Wilding, J., Jabbour, S. y Hardy, E. (2015) Dapagliflozin in type 2 diabetes: effectiveness across the spectrum of disease and over time. *Int J Clin Pract* 186–198.

Pereira, O., Palay, M., Rodríguez, A., Neyra, R. y Chía, M. (2015) Hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus. *MEDISAN* 555-561

Prato, S., Nauck, M., García, S., Maffei, L., Rohwedder, K., Theuerkauf, A. y Parikh, S. (2015) Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 581-590

Ramírez L., Palencia, J. y Castro, M. (2015) Revisión de las guías de tratamiento farmacológico de diabetes mellitus tipo 2 y opinión en Centroamérica. Artículo de revisión *Med Int Méx* 733-748

Reyes, F., Pérez, M., Figueredo, E., Ramírez, M. y Jiménez, Y. (2016) Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. Artículo de revisión 98-121

Rodríguez, L., Castro, M., y Zúñiga, N. (1988). Mortalidad por diabetes mellitus en Costa Rica. *Rev Cost Cienc Méd.* 139-144

Rojas, E., Molina, R. y Rodríguez, C. (2012), Definición, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus. *Revista Venezolana Endocrinología y Metabolismo* 7-12

Rosello M., Arauz, A., Padilla, G. y Morice, A. (2004). Prevalencia de diabetes mellitus autorreportada en Costa Rica. *Act Med Cost.* 46-190

Rosenstock, J., Hansen, L., Zee, P., Li, Y., Cook, W., Hirshberg, B. y Iqbal, N. (2015) Dual Add-on Therapy in Type 2 Diabetes Poorly Controlled With Metformin Monotherapy: A Randomized Double-Blind Trial of Saxagliptin Plus Dapagliflozin Addition Versus Single Addition of Saxagliptin or Dapagliflozin to Metformin. *Diabetes Care.* 376-383

Sabale, U., Ekman, M., Granström, O., Bergenheim, K. y McEwan, P. (2015) Cost-effectiveness of dapagliflozin (Forxiga®) added to metformin compared with sulfonylurea added to metformin in type 2 diabetes in the Nordic countries. *primary care diabetes* 39–47

Sanz, P., Botec, P., Flores, J., Benaiges, D. y Chillarón, J. (2015) Dapagliflozina: Más allá del control glucémico en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 205-211

Sanzana, M. y Durruty, P. (2016). Otros tipos específicos de diabetes mellitus. *Rev. Med. Clin. Condes* 160-170

Scheen, A. (2015) SGLT2 inhibition: efficacy and safety in type 2 diabetes treatment 1879-1904

Schrijnders, D., Wever, R., Kleefstra, N., Houweling, S., Hateren, K., Bock, G., Bilo, H., Groenier, K. y Landman, G., y. (2016). Addition of sulphonylurea to metformin does not relevantly change body weight: a prospective observational cohort study (ZODIAC-39). *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 973-979

Sicras, A. y Navarro, R. (2014) Combinación de metformina frente a inhibidores de la dipeptidilpeptidasa y sulfonilureas en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Impacto clínico y económico. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 626-634

Soledad, N. Baute, A., y Zamonsky, J. (2015) Adherencia al tratamiento en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo II. *Biomedicina* 20-33

Stig, E. y Christensen, M. (2016) Hypoglycaemia when adding sulphonylureato metformin: a systematic review and network meta-analysis 1291-1302

Tan, X. y Hu, J. (2016). Combination therapy for type 2 diabetes: dapagliflozin plus metformin. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 17 (1), 117-126 Doi: 10.1517/14656566.2016.1121235

U S Food and Drug Administration (Mayo, 2016) Drug Safety Communications. Recuperado de <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM560041.pdf>

Valdés, E. y Camps, M. (2013) Características clínicas y frecuencia de complicaciones crónicas en personas con diabetes mellitus tipo 2 de diagnóstico reciente. *Revista Cubana de Medicina General Integral* 121-131

Velasco, B. y Brena, V. (2014) Diabetes mellitus tipo 2: Epidemiología y Emergencia en Salud. *Artículo de Revisión* 11-16

Verdaguer J., Martínez, F. y Barriá, F. (2016) Actualización de la Guía clínica de Retinopatía Diabética para Latinoamérica. *Asociación Panamericana de Oftalmología* 1-28

Vivian, E. (2015) Dapagliflozin: A new sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor for treatment of type 2 diabetes *Am J Health-Syst Pharm* 361 -372

Vinocour, M., Cob, A., Jiménez, J., Mora, B., y Yung, G. (2016). Características generales y esquemas de tratamiento en pacientes con diabetes tipo2, participantes en el estudio IDMPS (International Diabetes Management Practice Study) en Costa Rica. Acta Médica Costarricense. Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica 32-35

Whalen, K., Miller, S. y Onge, E. (2015) The Role of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes 1150-1166

Zhang Q., Dou, J. y Lu, J. (2014) Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: Systematic review and meta-analyses 313-321

APENDICES

Bitácora de atención al estudiante

Fecha: 11-9-17 Hora de inicio: 1pm Hora de finalización: 3pm

Lugar de la atención: HORA Nombre del tutor: Víctor Carlos Caballero

Nombre del estudiante: Andrey Jafeth Alvarez Castillo

Objetivos de la sesión de trabajo

Revisión de aspectos generales como
título, objetivos y planteamiento del problema

Acuerdos tomados

Se procederá a buscar información en diversas
fuentes para proceder con desarrollo de la
revisión bibliográfica



Firma del estudiante



Firma del tutor

APÉNDICES

Bitácora de atención al estudiante

Fecha: 20-10-17 Hora de inicio: 3pm Hora de finalización: 5pm

Lugar de la atención: MSQA Nombre del tutor: Victor Cortin Caballero

Nombre del estudiante: Andrey Jafeth Alvarez Castillo

Objetivos de la sesión de trabajo

Revisión general de los Capítulos

Acuerdos tomados

Se realizaron algunos ajustes y se tomaron
recomendaciones dadas por tutor para
poder finalizar con el trabajo



Firma del estudiante



Firma del tutor

APÉNDICES

Bitácora de atención al estudiante

Fecha: 13-11-17 Hora de inicio: 2pm Hora de finalización: 10pm

Lugar de la atención: MSRA Nombre del tutor: Victor Carlos Caballero

Nombre del estudiante: Andrey Jafeth Alvarez Castiella

Objetivos de la sesión de trabajo

Revisar Final del trabajo

Acuerdos tomados

El trabajo se encuentra listo para poder entregarse a la universidad y proceder con lo necesario para su defensa

Trabajo ha sido aprobado por el tutor



Firma del estudiante



Firma del tutor