



**Uleam**  
UNIVERSIDAD LAICA  
ELOY ALFARO DE MANABÍ

**INFORME DEL PROYECTO DE  
INVESTIGACIÓN PARA TITULACIÓN DE  
GRADO  
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD  
CARRERA DE MEDICINA**

**PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE  
MÉDICO**

**FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD EN EL  
MANEJO ACTUALIZADO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2**

**AUTOR**


**URIBE SARANGO EMILY PAULETTE**

**TUTOR**

**DR. ESTEFANO CEDEÑO MURILLO**

**MANTA - MANABI - ECUADOR**

**2024**

	<b>NOMBRE DEL DOCUMENTO:</b> <b>CERTIFICADO DE TUTOR(A).</b>	<b>CÓDIGO: PAT-04-F-004</b>
	<b>PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO  BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR</b>	<b>REVISIÓN: 1</b> Página 1 de 1

## CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor(a) de la Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría de la estudiante Uribe Sarango Emily Paulette, legalmente matriculado/a en la carrera de Medicina, período académico 2024-2025 (2), cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es "Fármacos modificadores de la enfermedad en el manejo actualizado de la diabetes mellitus tipo 2".

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

Manta, 20 de diciembre de 2024.

Lo certifico,

  
  
**Dr. Estefano Cedeño**  
**Docente Tutor**

# FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD EN EL MANEJO ACTUALIZADO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 - URIBE SARANGO EMILY PAULETTE

5%  
Textos sospechosos



4% Similitudes  
0% similitudes entre comillas  
0% entre las fuentes mencionadas  
< 1% Idiomas no reconocidos

Nombre del documento: FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD EN EL MANEJO ACTUALIZADO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 - URIBE SARANGO EMILY PAULETTE.pdf  
ID del documento: f9a4df1c0ed83d6cb91db55bb7e783f61c0aff0  
Tamaño del documento original: 779,92 kB  
Autores: []

Depositante: ILYA CASANOVA ROMERO  
Fecha de depósito: 7/1/2025  
Tipo de carga: interface  
fecha de fin de análisis: 7/1/2025

Número de palabras: 7664  
Número de caracteres: 53.343

Ubicación de las similitudes en el documento:



## Fuentes principales detectadas

N°	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	<b>Documento de otro usuario</b> #c71129 El documento proviene de otro grupo 2 fuentes similares	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (68 palabras)
2	<b>www.noticieromedico.com</b>   La Federación Internacional de Diabetes (FID) y la Org... https://www.noticieromedico.com/post/la-federación-internacional-de-diabetes-fid-y-la-organiza... 1 fuente similar	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (51 palabras)
3	<b>www.mayoclinic.org</b> https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/type-2-diabetes/symptoms-causes/syc-20351... 2 fuentes similares	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (45 palabras)
4	<b>scielo.sld.cu</b> http://scielo.sld.cu/pdf/mmed/v24n4/1028-4818-mmed-24-04-836.pdf	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (35 palabras)
5	<b>Desafíos actuales en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 una revisió...</b> #bbb4ba El documento proviene de mi grupo	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (42 palabras)

## Fuentes con similitudes fortuitas

N°	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	<b>www.revistanefrologia.com</b>   Agonistas del receptor de péptido similar al glucagón ... https://www.revistanefrologia.com/es-agonistas-del-receptor-glp-1-el-articulo-S0211699522001266	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (31 palabras)
2	<b>Insulinorresistencia y su influencia en la enfermedad renal en pacientes ...</b> #18fecf El documento proviene de mi grupo	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (24 palabras)
3	<b>www.cibamanz2020.sld.cu</b> http://www.cibamanz2020.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2020/paper/viewFile/116/76	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (20 palabras)
4	<b>Documento de otro usuario</b> #6381d3 El documento proviene de otro grupo	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (19 palabras)
5	<b>www.scielo.cl</b>   Perfiles de hipoglicemiantes e insulinas en pacientes con diabetes m... https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872022001001334	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (15 palabras)

**Fuente mencionada (sin similitudes detectadas)** Estas fuentes han sido citadas en el documento sin encontrar similitudes.

1 https://zaguan.unizar.es/record/119445

## DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Yo, Uribe Sarango Emily Paulette, declaro que este trabajo investigativo es original y que ha sido realizado respetando los derechos de autor vigentes, agregando citas y referencias conforme al modelo establecido. Todas las ideas, opiniones, criterios y contenidos expuestos son de exclusiva responsabilidad del autor.

Por medio de la presente declaración, cedo mi derecho de propiedad intelectual a la Universidad Laica “Eloy Alfaro” de Manabí, y autorizo realizar la publicación de este trabajo de investigación en el repositorio institucional, de conformidad con lo dispuesto en el art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior y de acuerdo a lo establecido por la Ley de Propiedad Intelectual, por su Reglamento y por la normatividad institucional vigente.



---

Uribe Sarango Emily Paulette

CI: 2300039324

## **DEDICATORIA**

A Dios por ser mi fortaleza todos los días de mi vida, por darme la sabiduría que me ha permitido avanzar ante cualquier circunstancia sin rendirme, y por iluminar mi vida con su amor inmensurable.

A mis padres, María y Efren, por su apoyo infinito desde el día número uno que decidí estudiar esta noble carrera de la medicina, gracias por sus sacrificios, este logro es también suyo.

A mi esposo Luis Miguel, por ser mi compañero de vida, mi ejemplo, mi ánimo constante, por brindarme su amor, paciencia, e impulsarme a ser mejor cada día, enseñándome el verdadero significado del compromiso y responsabilidad

A mis hermanas, Fernanda y Thais quienes alegran mi vida, y han estado presentes en cada paso, han sido una inspiración constante para seguir adelante.

A mis amigas, por ser mi red de apoyo y mi refugio en los días abrumadores, llevaré siempre su cariño en mi corazón.

## RESUMEN

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica crónica que representa un desafío creciente para la salud pública mundial debido a su alta prevalencia y sus graves complicaciones cardiovasculares, renales y metabólicas. Este estudio analiza el impacto de los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2) y los análogos del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP1), en el manejo actualizado de la DM2. Estas terapias emergentes han demostrado beneficios significativos más allá del control glucémico tradicional, como la reducción de eventos cardiovasculares, la protección contra la progresión de la enfermedad renal y la mejora del perfil metabólico, incluida la pérdida de peso. A través de una revisión sistemática basada en la metodología PRISMA, se analizaron estudios clínicos de alta relevancia. Los inhibidores SGLT2 destacaron por su efectividad en la disminución de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y su fuerte acción nefroprotectora, mientras que los agonistas GLP1 sobresalieron en la prevención de eventos aterotrombóticos y en la reducción significativa de la obesidad. El estudio concluye que la implementación de estos fármacos en las guías clínicas es crucial para optimizar el manejo integral de la DM2. Su aplicación requiere una estrategia personalizada que tenga en cuenta las características individuales del paciente, como el perfil de riesgo cardiovascular, renal y metabólico. Se recomienda continuar con estudios comparativos directos para explorar el impacto relativo de estas terapias en diferentes escenarios clínicos.

**Palabras clave:** DM2, SGLT2, GLP1, beneficios cardiovasculares, protección renal, control metabólico.

## **Abstract**

Type 2 diabetes mellitus is a chronic metabolic disease that represents a growing challenge for global public health due to its high prevalence and serious cardiovascular, renal, and metabolic complications. This study analyzes the impact of disease-modifying drugs, specifically sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and glucagon-like peptide 1 (GLP1) receptor agonists, in the updated management of T2DM. These emerging therapies have demonstrated significant benefits beyond traditional glycemic control, such as the reduction of major cardiovascular events, protection against the progression of renal disease, and improvement of the metabolic profile, including weight loss. Through a systematic review based on the PRISMA methodology, recent and highly relevant clinical studies were analyzed. SGLT2 inhibitors stood out for their effectiveness in reducing hospitalizations for heart failure and their strong nephroprotective action, while GLP1 agonists excelled in preventing atherothrombotic events and significantly reducing obesity. The study concludes that the implementation of these drugs in clinical guidelines is crucial to optimize the comprehensive management of DM2. Their application requires a personalized strategy that takes into account the individual characteristics of the patient, such as the cardiovascular, renal, and metabolic risk profile. It is recommended to continue with direct comparative studies to explore the relative impact of these therapies in different clinical scenarios.

**Keywords:** T2DM, modifying drugs, SGLT2, GLP1, cardiovascular benefits, renal protection, metabolic control, therapeutic management.

## TABLA DE CONTENIDO

CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN.....	11
1.1 Planteamiento del Problema .....	12
1.2 JUSTIFICACION .....	13
1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION.....	14
1.3.1 Objetivo General.....	14
1.3.2 Objetivos Específicos .....	14
CAPITULO 2: FUNDAMENTACION TEORICA.....	15
2.1 Definición .....	16
2.2 Antecedentes .....	16
2.3 Etiología.....	16
2.4 Fisiopatología.....	17
2.5 Diagnóstico .....	19
2.6 Manifestaciones clínicas .....	20
2.7 Complicaciones.....	20
2.8 Tratamiento.....	21
2.8.1 Biguanidas.....	21
2.8.2 Sulfonilureas.....	21
2.8.3 Tiazolidinedionas.....	21
2.8.4 Inhibidores de alfa-glucosidasa .....	22
2.8.5 Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4) .....	22
2.8.6 Agonistas del receptor peptídico-1 similar al glucagón (GLP-1)...	22
2.8.7 Inhibidores de SGLT2.....	23
CAPITULO 3: METODOLOGIA.....	25
3.1 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.....	26
3.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	26
3.2.1 Criterios de Inclusión:.....	26
3.2.2 Criterios de Exclusión:.....	26
3.3 FUENTES DE INFORMACIÓN .....	26
3.4 ESTRATEGIAS DE BUSQUEDA DE LA LITERATURA .....	27

3.5	PROCESO DE SELECCIÓN Y RECUPERACION DE LOS ESTUDIOS QUE CUMPLEN LOS CRITERIOS .....	27
3.6	VALORACION CRÍTICA DE LA CALIDAD CIENTIFICA.....	27
3.7	PLAN DE ANALISIS DE LOS RESULTADOS .....	27
	CAPITULO 4 DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS.....	29
4.1	RESULTADOS DE ESTUDIOS INDIVIDUALES.....	30
4.2	REPORTAR SESGOS .....	37
4.3	DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS SEGÚN LOS OBJETIVOS .	37
4.3.1	Resultados del Objetivo Específico 1: .....	37
4.3.2	Resultados del Objetivo Específico 2 .....	38
4.3.3	Resultados del Objetivo Específico 3 .....	39
4.3.4	Resultado Global del proyecto según el Objetivo General .....	39
4.3.5	Comprobación de Hipótesis .....	40
	CAPITULO 5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS .....	42
	CAPITULO 6 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	44
6.1	Conclusiones .....	45
6.2	Recomendaciones .....	45
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	47

**Título del Proyecto:**

**Fármacos modificadores de la enfermedad en el  
manejo actualizado de la diabetes mellitus tipo 2**

## **Capítulo 1: Introducción**

## 1.1 Planteamiento del Problema

La Diabetes Mellitus tipo 2 es una enfermedad metabólica crónica que representa un problema de salud pública mundial del cual nuestro país, Ecuador, no está exento. El manejo terapéutico de ésta patología es un reto constante en la atención médica debido a su prevalencia en aumento, y las complicaciones que surgen.

Por ende, surge la necesidad de actualizar el manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2 mediante el análisis del rol de los fármacos modificadores de la enfermedad, en específico los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2) y los análogos del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP1), con el propósito de optimizar los resultados clínicos y mejorar la atención de los pacientes que padecen esta enfermedad crónica. Sin embargo, existe incertidumbre sobre el impacto de los SGLT2 y los GLP1 en la reducción del riesgo cardiovascular y la progresión de la enfermedad renal en comparación con las terapias convencionales.

Por lo tanto, surgen las siguientes interrogantes de investigación:

¿Cómo influyen los fármacos modificadores de la enfermedad en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, teniendo en cuenta aspectos de beneficios, eficacia y seguridad?

¿Cuál es el efecto de los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2) y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP1) en el control de la glucemia de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2?

¿Cómo influyen estos fármacos en la disminución de eventos cardiovasculares y la evolución de la enfermedad renal en pacientes con DM2?

## 1.2 JUSTIFICACION

La Diabetes Mellitus tipo 2 es una patología metabólica crónica debido a defectos tanto en la secreción como en la acción de la insulina (Ruano Imbaquingo, y otros, 2023). Actualmente hay aproximadamente 463 millones de adultos entre 20 y 79 años que padecen diabetes. Esto representa el 9.3% de la población mundial que se encuentra en este grupo etario. Se estima que la cantidad total aumente a 578 millones (10.2%) para 2030 y alcance los 700 millones (10.9%) para 2045. (International Diabetes Federation., 2019)

Es decir, la prevalencia de la DM2 está aumentando y se asocia con complicaciones graves, como enfermedades cardiovasculares y renales, que pueden afectar significativamente la calidad y esperanza de vida de los pacientes. Desde el punto de vista del tratamiento farmacológico, en la última década se ha producido una auténtica revolución en el tratamiento de la DM2 con la introducción de nuevas familias terapéuticas. ( Tejera Pérez, 2022)

Los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2) y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP1) han surgido como tratamientos importantes en el manejo de la DM2, obteniendo beneficios más allá del control glucémico como la reducción de eventos cardiovasculares, renales y metabólicos. En los últimos años han demostrado una reducción de la morbimortalidad y también han reducido el riesgo de ingreso hospitalario (Gorgojo-Martínez, 2019). Sin embargo, aún existen dudas sobre su función exacta, su eficacia comparativa y su impacto en la práctica clínica diaria.

Por lo tanto, este estudio investigativo intenta abordar esta brecha de conocimiento mediante la revisión de la literatura y los estudios empíricos con el fin de comprender mejor el rol de los SGLT2 y GLP1 en el manejo actualizado de la Diabetes Mellitus tipo 2. Se espera que los resultados de esta investigación brinden evidencia sólida para optimizar las estrategias de tratamiento, mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes, y guiar la toma de decisiones clínicas por parte de los profesionales de la salud.

## **1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION**

### **1.3.1 Objetivo General**

Actualizar los conocimientos médicos sobre el manejo terapéutico de la Diabetes Mellitus tipo 2

### **1.3.2 Objetivos Específicos**

- Identificar los numerosos beneficios cardio-reno-metabólico de los análogos GLP1 y SGLT2
- Realizar una revisión detallada y actualizada sobre la historia, mecanismo de acción, eficacia clínica de los análogos GLP1 y SGLT2
- Comparar el desempeño clínico de los agonistas GLP1 y SGLT2

## **Capítulo 2: Fundamentación teórica**

## **2.1 Definición**

La Diabetes Mellitus de tipo 2 es una patología crónica que se caracteriza por niveles altos de glucosa en sangre (Rovalino & Betancourt Constante, 2022), asociada a resistencia o ausencia de insulina. (Blanco Naranjo, Chavarría Campos, & Garita Fallas, 2021)

## **2.2 Antecedentes**

Estudios epidemiológicos de la diabetes tipo 2 realizados en los últimos años han demostrado un marcado aumento en su prevalencia a nivel mundial (Rovalino & Betancourt Constante, 2022). Se estima que 62 millones de personas en las Américas viven con DM tipo 2. Este número se ha triplicado en la Región desde 1980 y se estima que alcanzará la marca de 109 millones para el 2040, según el Diabetes Atlas (novena edición). La prevalencia ha aumentado más rápidamente en los países de ingresos bajos y medianos que en los países de ingresos altos. (OMS, 2024)

En Ecuador, el estudio epidemiológico EN-SANUT (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición), realizado en 2014, reportó que la población ecuatoriana de 10 a 59 años presentaba una prevalencia de DM2 de 2,7% en hombres y 2,8% en mujeres, definida como una glicemia de 126 mg/dL. Notaron un aumento en el grupo de edad de 30 a 59 años, donde se encuentra una prevalencia de 4,1% (Rovalino & Betancourt Constante, 2022).

## **2.3 Etiología**

Ésta patología es de carácter multifactorial, intervienen tanto factores genéticos como ambientales y una historia familiar. Se pueden dividir en factores modificables y no modificables. Factores modificables como los bajos niveles de actividad, la mala alimentación y el exceso de peso especialmente alrededor de la cintura aumentan significativamente el riesgo de desarrollar DM2. (Blanco Naranjo, Chavarría Campos, & Garita Fallas, 2021). Los factores no modificables

son la edad, raza/etnia, antecedentes heredofamiliares, diabetes mellitus gestacional, etc. (Roalino & Betancourt Constante, 2022)

## **2.4 Fisiopatología**

La fisiopatología de la diabetes tipo 2 se distingue por presentar resistencia a la insulina y también por hiperinsulinemia inicial, consecutiva de una reducción gradual de la capacidad de las células  $\beta$  del páncreas para generar insulina. (Ahmad, Lim, Lamptey, Webb, & Davies, 2022)

La combinación variable de la disfunción de las células  $\beta$  y la resistencia a la insulina constituyen la base de la complejidad de la diabetes tipo 2. A pesar en el momento del diagnóstico ya se ha perdido entre el 40 y el 80 % de la función de las células  $\beta$ 12,13, con un adecuado control glucémico o una remisión, es posible recuperar una considerable cantidad de células  $\beta$  funcionales. Esta restauración podría ser respaldada por la reactivación o recuperación de las células  $\beta$  ya existentes, o la rediferenciación y regeneración de otras líneas celulares del páncreas. En consecuencia, se ha propuesto que la función es un defecto primario de la diabetes tipo 2. (Ahmad, Lim, Lamptey, Webb, & Davies, 2022)

DeFronzo en 2009 resaltó que aspectos como la desregulación de las incretinas, la lipólisis, la hiperglucagonemia, el incremento de la reabsorción de glucosa en el riñón y la desregulación central del apetito desempeñan papeles clave en la fisiopatología de la diabetes tipo 2, además del triunvirato tradicional de interacción entre músculo, hígado y células  $\beta$ . Esta interacción se expandió para abarcar defectos en 11 vías interconectadas, con la disfunción de las células  $\beta$  como factor común que une éstas las vías. (Ahmad, Lim, Lamptey, Webb, & Davies, 2022)

En la figura 1 se muestran los factores fisiopatológicos que contribuyen a la hiperglucemia. Este modelo incorpora la disbiosis en la microbiota intestinal, la inflamación, la desregulación inmunológica y la acumulación de polipéptido amiloide de los islotes (amilina) en el páncreas. Tiene implicaciones para el tratamiento de la diabetes tipo 2, con la reorganización de los fármacos

existentes para abordar los defectos fisiopatológicos subyacentes y el desarrollo de nuevos fármacos. ( Ahmad, Lim, Lamptey, Webb, & Davies, 2022)

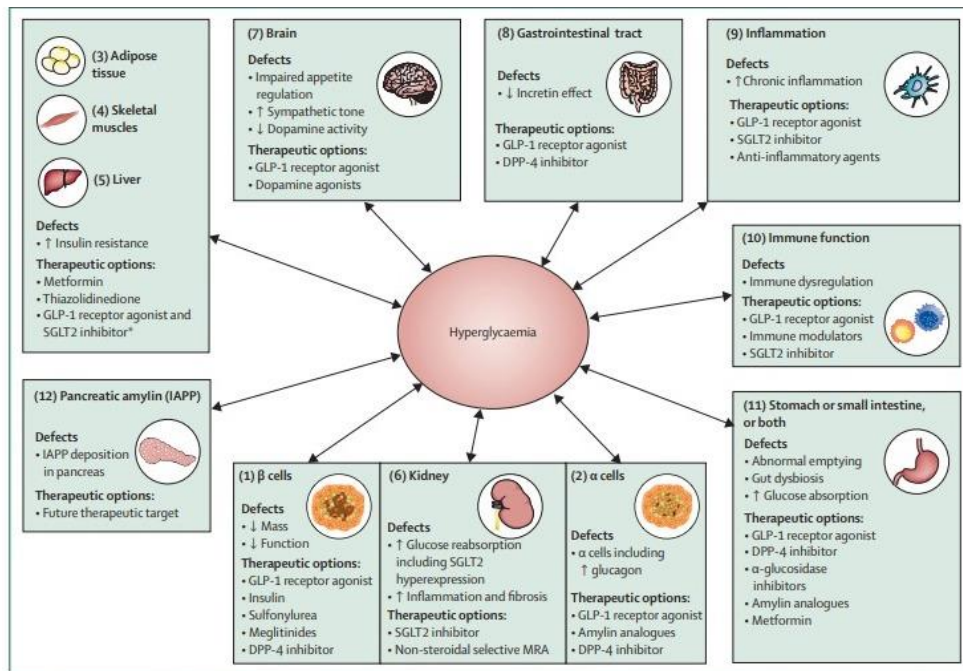


Figura 1: La docena deletérea: 12 defectos fisiopatológicos que provocan la falla de las células β en la diabetes tipo 2 con opciones terapéuticas para vías individuales.

Fuente: ( Ahmad, Lim, Lamptey, Webb, & Davies, 2022)

La figura pone de manifiesto que la hiperglucemia no solo es el resultado de un defecto en un órgano, sino que es el producto de múltiples procesos interconectados que afectan al páncreas, hígado, tejido adiposo, músculos, sistema nervioso, riñón, sistema inmunitario y más. ( Ahmad, Lim, Lamptey, Webb, & Davies, 2022)

En las células β pancreáticas, hay una disminución en la masa y función, lo que reduce la producción de insulina, mientras que en las células α, se observa una secreción excesiva de glucagón, una hormona que eleva los niveles de glucosa. En el tejido adiposo, la resistencia a la insulina dificulta el almacenamiento adecuado de glucosa, y en el músculo esquelético, esta misma resistencia afecta la captación de glucosa. El hígado contribuye produciendo glucosa en exceso debido a la resistencia a la insulina, mientras que en el riñón

se incrementa la reabsorción de glucosa, junto con hiperfiltración y fibrosis inflamatoria. En el cerebro, se presentan alteraciones en la regulación del apetito, un aumento del tono simpático y cambios en la actividad dopaminérgica. El tracto gastrointestinal muestra una reducción en el efecto incretina, disminuyendo la secreción adecuada de insulina tras las comidas. Además, la inflamación crónica exacerba la resistencia a la insulina, y la disfunción inmunitaria afecta negativamente el metabolismo de la glucosa. En el estómago y el intestino delgado, hay alteraciones en el vaciamiento gástrico, disbiosis intestinal y absorción anormal de glucosa. Finalmente, los depósitos de amilina en el páncreas contribuyen a la disfunción de las células  $\beta$ . Todos estos defectos trabajan en conjunto para perpetuar la hiperglucemia, característica principal de la diabetes mellitus. Las terapias actuales buscan abordar estos defectos específicos utilizando medicamentos como agonistas GLP-1, inhibidores de SGLT2, para ofrecer un enfoque integral en el manejo de la diabetes. ( Ahmad, Lim, Lamptey, Webb, & Davies, 2022)

## 2.5 Diagnóstico

Criterios diagnósticos según ADA 2025:

- Hemoglobina glicosilada (HbA1C)  $\geq 6,5\%$  ( $\geq 48$  mmol/mol)
- Glucosa plasmática en ayunas (GPA)  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 7,0$  mmol/L). Ayuno se define como la ausencia de ingesta calórica durante al menos 8h.
- Glucemia postprandial (GP) de 2h  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol/L) durante prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). Se realiza utilizando una carga de glucosa que tenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.
- Glucosa plasmática aleatoria de  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol/L) en un individuo con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica. Aleatorio es cualquier momento del día sin importar el tiempo transcurrido desde la comida anterior. (American Diabetes Association, 2025)

## **2.6 Manifestaciones clínicas**

Los síntomas de la diabetes tipo 2 suelen desarrollarse lentamente. De hecho, puedes tener diabetes tipo 2 durante años sin saberlo. Cuando hay síntomas, estos pueden ser: Aumento de la sed, micción frecuente, aumento del hambre, pérdida de peso involuntaria, cansancio, visión borrosa, llagas de cicatrización lenta, infecciones frecuentes, entumecimiento u hormigueo en las manos o los pies, zonas de piel oscurecida, por lo general en axilas y cuello. (Mayo Clinic, 2024)

## **2.7 Complicaciones**

La DM puede presentar complicaciones crónicas tanto microvasculares como macrovasculares, éstas afectan la duración y la calidad de la vida de los pacientes. Entre las complicaciones macrovasculares se presentan las cardiovasculares y las cerebrovasculares y de las microvasculares, la nefropatía, retinopatía y neuropatía diabética. (Sarduy Rodríguez A. , Cruz Manzano, Milanés Ojea, & Mompie, 2020)

Se señalan como factores de riesgo para estas complicaciones, el pobre control glucémico, las dislipidemias, la hipertensión arterial y la microalbuminuria, ya que favorecen el incremento de especies reactivas oxidantes y el establecimiento de un estado metabólico que se identifica como estrés oxidativo. (Cruz Manzano, Sarduy Rodríguez, Mompíé Gómez, & Milanés Ojea, 2022)

En una investigación clínica realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) se determinó que la prevalencia de complicaciones crónicas en individuos que han padecido diabetes durante más de 20 años son del 48% para las retinopatías, 6,7% para la ceguera, 1,5% para el daño renal, 42% para las neuropatías, 6,7% para el infarto de miocardio, 3,3% para los accidentes cerebro vasculares y 7,35% para las amputaciones de los miembros inferiores. (Ochoa González, Utria Velázquez, Peña Escobar, Mastrapa Cruz, & Cruz Paz, 2023)

## **2.8 Tratamiento**

El tratamiento farmacológico de la DM2 es bastante complejo. En la mayoría de los casos no solo se indican medicamentos para controlar la glucemia, sino que se requiere agregar otros agentes para control de comorbilidades

Los elementos más importantes que considerar para la decisión del tipo de agente hipoglucemiante son edad, riesgo cardiovascular, índice de masa corporal, complicaciones cardíacas y/o renales, meta de control glucémico deseada y recursos económicos o acceso a largo plazo de los fármacos. Además, es importante tener en cuenta los distintos escenarios clínicos en donde se encuentre el paciente. (Asociación Latinoamérica de Diabetes, 2022)

### **2.8.1 Biguanidas**

El fármaco de primera elección según la Guía de Práctica Clínica DM2 es la metformina, reduce la cantidad de glucosa que produce el hígado y ayuda al cuerpo a responder mejor a la insulina que produce. (Mayo Clinic, 2023)

### **2.8.2 Sulfonilureas**

Actúan sobre el canal de potasio sensible a ATP localizado en la célula beta pancreática. Este canal controla la secreción de insulina de la célula pancreática, de manera que las sulfonilureas promueven la liberación de insulina en respuesta tanto a la glucosa como a otros secretagogos como los aminoácidos. Además, poseen efectos extrapancreáticos, incrementando la sensibilidad de los tejidos a la insulina. (Arroyo, 2020)

### **2.8.3 Tiazolidinedionas**

Las glitazonas se unen y activan los receptores PPAR gamma que alteran la transcripción de múltiples genes implicados en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. También aumentan la sensibilidad a la insulina, ya que reducen la resistencia periférica, aumentan la captación de glucosa en los músculos y en el tejido adiposo, y disminuyen la secreción de glucosa a nivel hepático. Finalmente, preservan la función de las células beta pancreáticas: aumentan la

adipogénesis, favorecen la entrada de ácidos grasos y la lipogénesis, y reducen la neoglucogénesis y el valor de ácidos grasos en plasma. (Arroyo, 2020)

#### **2.8.4 Inhibidores de alfa-glucosidasa**

Ralentizan la absorción de carbohidratos de la dieta; el aumento más lento en las concentraciones de glucosa en sangre posprandial. En pacientes mayores con diabetes tipo 2, la acarbosa también puede aumentar la sensibilidad a la insulina, aunque este puede haber sido un efecto no específico asociado con una mejor glucemia. (Lipska, 2024)

#### **2.8.5 Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4)**

Potencian los efectos de las hormonas incretinas péptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP) y péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) al inhibir su degradación por DPP-4. Cuando los niveles de glucosa en sangre son normales o elevadas, GLP-1 y GIP incrementan la producción y liberación de insulina de las células beta del páncreas mediante vías de señalización intracelular que involucran AMP cíclico. GLP-1 también disminuye la producción de glucagón de las células alfa del páncreas, lo que conduce a una menor producción de glucosa hepática, y GLP-1 ralentiza el tiempo de vaciado gástrico. Al incrementar los niveles de hormonas incretinas en el torrente sanguíneo, los inhibidores de DPP-4 disminuyen las concentraciones de glucosa en ayunas y posprandial de una manera dependiente de la glucosa; GLP-1 no aumenta la secreción de insulina cuando la concentración de glucosa es menor a 90 mg/dl. (Elsevier, 2024)

En la actualidad, se dispone de nueva evidencia sobre la protección cardiovascular y renal de los análogos del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y de los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT-2), en los cuales se centra esta investigación.

#### **2.8.6 Agonistas del receptor peptídico-1 similar al glucagón (GLP-1)**

El GLP-1 es un péptido que las células enteroendocrinas L, ubicadas en el íleon y el colon, liberan en respuesta a diversos nutrientes, en particular glucosa

y lípidos. Por otro lado, el polipéptido insulínico dependiente de glucosa es generado por las células K situadas en el duodeno y la primera parte del yeyuno. (Cases, 2023)

El GLP-1, al interactuar con su receptor, ejerce efectos fisiológicos en diversos órganos diana: incrementa la secreción de insulina estimulada por glucosa en las células beta del páncreas, reduce la secreción de glucagón por las células  $\alpha$ , mejora la sensibilidad a la insulina (Figuerola, 2022), además retrasa el vaciamiento gástrico, promueve la distensión de los músculos lisos gástricos y disminuye la secreción del ácido estomacal, promoviendo la saciedad, la reducción del apetito y la ingesta calórica. (Staico, 2023)

Los análogos GLP-1 impacta en los resultados cardiovasculares y renales de los pacientes, han demostrado tener un efecto renoprotector en los pacientes con ERC reduciendo considerablemente la albuminuria, a pesar de que no se conocen del todo los mecanismos de acción de estas hormonas, se ha notado que provocan natriuresis y potencian la diuresis, lo que puede explicar por qué la presión arterial disminuye con el uso continuado de estos fármacos. (Staico, 2023)

### **2.8.7 Inhibidores de SGLT2**

Son los fármacos orales más actuales en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Su mecanismo de acción es inhibir la actividad de los SGLT2 en los riñones, disminuyendo la reabsorción de glucosa en el túbulo contorneado proximal y potenciando la excreción de glucosa en la orina. La glucosa que se elimina a través de la orina equivale a una pérdida neta de 200 a 300 kcal / día y la pérdida de peso es un efecto secundario beneficioso. Los inhibidores de SGLT2 son adecuadamente tolerados y se han administrado de manera segura cuando se recetan como monoterapia o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes orales o terapia con insulina. (Gamarra, 2020)

En concordancia, los inhibidores de SGLT2 tienen la capacidad de reducir la fibrosis renal y la albuminuria característica de los pacientes con Diabetes

Mellitus tipo 2. En adición, este grupo de fármacos tiene propiedades antiinflamatorias que pueden prevenir o contrarrestar el daño intersticial renal. (Gamarra, 2020)

Otro de los mecanismos nefroprotectores de los inhibidores de SGLT2 es su capacidad de optimizar el suministro de oxígeno tanto medular como cortical de las nefronas, consiguiendo establecer un transporte tubular equilibrado. Es importante destacar que, en conjunto con una mejoría en las tasas de filtración glomerular, la inhibición de SGLT2 puede reducir la presión arterial de estos pacientes por un incremento en la diuresis y la natriuresis, lo que no solo figura como un factor de protección renal, sino también cardiovascular. (Gamarra, 2020)

Adicionalmente, los inhibidores de SGLT2 destacan como fármacos cardioprotectores en los pacientes con DM2. El aumento en la diuresis y una reducción de la uremia (un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular) provocado por la inhibición de SGLT2, puede reducir la toxicidad cardiovascular, el estrés vascular y cardíaco, y la sobrecarga de volumen cardíaca, todas características habituales de procesos patológicos de la enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca, el ictus y las arritmias. Por otra parte, la reducción de los niveles plasmáticos de glicemia por la inhibición de SGLT2 ocasiona un aumento en la cetogénesis por el tejido adiposo. Se ha descubierto que estos cuerpos cetónicos pueden funcionar como fuente de energía para las células cardíacas, lo que podría estar relacionado con un mejor funcionamiento cardíaco. (Gamarra, 2020)

## **Capítulo 3: Metodología**

### **3.1 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO**

El presente trabajo de investigación corresponde a una revisión bibliográfica acerca de “Fármacos modificadores de la enfermedad en el manejo actualizado de la diabetes mellitus tipo 2”.

Se realizará una revisión sistemática, descriptiva, no experimental, con enfoque mixto, que incluye investigaciones tanto cuantitativas como cualitativas, en la que se analizarán la información de los artículos científicos y académicos y ensayos clínicos, de bases de datos como PubMed, Medline, Elsevier, Scielo, entre otros.

### **3.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD**

#### **3.2.1 Criterios de Inclusión:**

Artículos que se relacionen con la temática y objetivos de la investigación.

Artículos en idioma español, inglés y portugués.

Artículos publicados desde el año 2019 hasta la actualidad.

Artículos previos al 2019 si se consideran muy relevantes.

#### **3.2.2 Criterios de Exclusión:**

Estudios de casos clínicos

Artículos fuera de la temática abordada.

Información de páginas webs no certificadas.

Investigaciones de otro campo de estudio que no sea del área de salud.

### **3.3 FUENTES DE INFORMACIÓN**

Las estrategias de búsqueda de ésta investigación, tiene como objetivo encontrar documentos, artículos, ensayos, estudios elegibles, de interés y validez científica, en todos los idiomas, en las bases de datos electrónicas como: Pubmed, Elsevier Scielo, Google académico, Springer, además de consultar con expertos en el tema de investigación.

### **3.4 ESTRATEGIAS DE BUSQUEDA DE LA LITERATURA**

Se utilizará la metodología PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), seleccionando aquellos documentos que cumplan con los criterios de selección estipulados, teniendo en cuenta fuentes de información específica y adaptables a la estructura de términos de búsqueda mediante filtros de cada base de datos utilizada, que incluyen sinónimos, palabras clave y conceptos fundamentales, según el tema en cuestión.

### **3.5 PROCESO DE SELECCIÓN Y RECUPERACION DE LOS ESTUDIOS QUE CUMPLEN LOS CRITERIOS**

Se aplicarán las directrices de la guía PRISMA, por lo cual la investigación se llevará a cabo con el cumplimiento riguroso de los parámetros determinados. En los estudios, artículos y demás, se implementarán técnicas de inclusión y exclusión basándose en las variables del estudio recopilados de fuentes bibliográficas confiables y seguras, como páginas científicas que ofrezcan información actualizada en los idiomas inglés y español cumpliendo con los criterios de inclusión necesarios para esta revisión sistemática.

### **3.6 VALORACION CRÍTICA DE LA CALIDAD CIENTIFICA**

La información para esta revisión sistemática será recopilada mediante el análisis de diversas fuentes bibliográficas seleccionadas con criterios de inclusión y exclusión, siguiendo las especificaciones de la guía Prisma; este método facilitará la extracción y clasificación de datos pertinentes y sustanciales de las publicaciones.

### **3.7 PLAN DE ANALISIS DE LOS RESULTADOS**

Se utilizará un sistema de registro bibliográfico para la organización y clasificación de la información. Tras la elección de los artículos principales y las

revisiones sistemáticas más significativas, se continuará a analizar y detallar la información obtenida.

Los resultados de las investigaciones se presentarán de manera estructurada a través de tablas, complementados con un análisis e interpretación. Se realizará una evaluación de los resultados para facilitar una síntesis coherente de la información. Se redactará un resumen descriptivo de los aspectos fundamentales del tema de investigación. Este enfoque metodológico garantiza que la información sea exhaustiva, objetiva y registrada, asegurando así la veracidad y validez de los resultados obtenidos.

## **Capítulo 4: Descripción de resultados**

#### 4.1 RESULTADOS DE ESTUDIOS INDIVIDUALES

Título	Autores	Metodología	Resultados
EMPA-REG OUTCOME	Zinman B. et al. (2015).	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó a 7,020 pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular.	Los pacientes que recibieron empagliflozina experimentaron una reducción significativa en muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal. Se evidenció una disminución del 14% en eventos MACE. Los beneficios renales destacados fueron reducción del 39% en progresión de nefropatía diabética y eventos renales adversos mayores, incluyendo la duplicación de la creatinina sérica y la necesidad de terapia de reemplazo renal. Se constató una reducción del 32% en mortalidad por cualquier causa, lo cual es un impacto positivo en la supervivencia global de los pacientes. A demás, se observó una reducción de HbA1c de 0.7%, pérdida de peso promedio de 2 kg debido a la glucosuria, y disminución de la presión arterial sistólica en 4 mmHg. (Zinman & et, 2015)
CANVAS	Neal B. et al. (2017).	Programa que integró dos estudios	El programa CANVAS realice una investigación sobre los

		aleatorizados con un total de 10,142 pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular.	efectos de canagliflozina, otro inhibidor de SGLT2, en pacientes con DM2 y riesgo cardiovascular. Los hallazgos incluyen una reducción del 14% en eventos MACE. Presenta una reducción del 27% en progresión de enfermedad renal ya que brinda protección contra la albuminuria y deterioro funcional renal. Además, los pacientes mostraron mejoría en HbA1c de 0.8%, con una pérdida de peso promedio de 2.6 kg y una leve disminución en triglicéridos séricos. Inconvenientemente se observa un incremento del riesgo de amputaciones, observado especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedad vascular periférica. (Neal & et, 2017)
DECLARE-TIMI 58	Wiviott S. D. et al. (2019).	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con 17,160 pacientes con DM2 y diversos niveles de riesgo cardiovascular.	Este estudio evaluó dapagliflozina en una amplia población de pacientes con DM2, incluyendo aquellos con y sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares. Los principales resultados incluyen una reducción del 27% en hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. También

			<p>se obtuvieron beneficios renales importantes como la disminución del 24% en progresión renal, incluyendo una disminución en el deterioro de la tasa de filtración glomerular estimada. Los beneficios metabólicos incluyeron una mejora moderada en HbA1c de 0.5%, con mayor efecto en aquellos con HbA1c inicial más alto. (Wiviott &amp; et, 2019)</p>
VERTIS CV	Cosmos E. et al. (2020).	<p>Ensayo aleatorizado con 8,246 pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida.</p>	<p>El estudio VERTIS CV evaluó ertugliflozina en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida. Entre los resultados claves se evidenció la reducción modesta en progresión renal evidenciada por la reducción de albuminuria. Los resultados cardiovasculares no demostraron diferencias relevantes frente al placebo. Pero si una disminución en hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Se observaron beneficios metabólicos como la pérdida de peso sostenida de 1.8 kg, especialmente en subgrupos obesos, con reducción adicional</p>

			en grasa visceral. (Cannon & et, 2020)
LEADER	Marso S. P. et al. (2016).	Estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, con 9,340 pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular.	Este estudio busca evaluar la seguridad cardiovascular de liraglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular. Los resultados principales se basan en una reducción del 13% en MACE, disminución del 15% en mortalidad por cualquier causa, lo que ser significa un incremento en la supervivencia general. Los pacientes también lograron una reducción de HbA1c en 1.1%, junto con una pérdida de peso promedio de 3.2 kg debido a la disminución del apetito y retraso en el vaciamiento gástrico. (Marso, Daniels, Brown-Frandsen, Kristensen, & Et, 2016)
SUSTAIN-6	Marso S. P. et al. (2016).	Ensayo aleatorizado, doble ciego, con 3,297 pacientes con DM2 y riesgo cardiovascular elevado.	En este ensayo con semaglutida se mostró la reducción del 26% en MACE. La disminución de HbA1c alcanzó el 1.3%, registrando una pérdida de peso de hasta 4.2 kg en algunos subgrupos obesos. (Marso & et, Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes, 2016)

REWIND	Gerstein H. C. et al. (2019).	Ensayo aleatorizado, controlado con placebo, con 9,901 pacientes con DM2, incluyendo pacientes con menor riesgo cardiovascular.	Este ensayo evaluó los efectos de dulaglutida, como resultados presenta la reducción del 12% en MACE, incluso en pacientes con riesgo cardiovascular más bajo. Los pacientes experimentaron una mejora de HbA1c de 1.0%, junto con un efecto positivo en el peso corporal y el perfil lipídico. (Gerstein H. C., 2019)
AMPLITUDE-O	Pratley R. et al. (2021).	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con 4,076 pacientes con DM2 y riesgo cardiovascular y renal elevado.	Este estudio examinó los efectos cardiovasculares y renales de efpeglenatida teniendo como resultado la reducción del 27% en eventos MACE. Además, se evidenció una disminución del 32% en eventos renales adversos relevantes, proporcionando protección frente a la progresión de nefropatía. Los pacientes con insuficiencia renal leve consiguieron un incremento del 0.9% en HbA1c, con una pérdida de peso promedio de 2.5 kg. (Gerstein & al, 2021)
HARMONY	Hernandez A. F. et al. (2018).	Estudio aleatorizado con 9,463 pacientes con DM2 y enfermedad	El estudio HARMONY evaluó los beneficios cardiovasculares de albiglutida en individuos con DM2 y patología cardiovascular establecida, proporcionando

		cardiovascular establecida.	resultados como la reducción del 22% en MACE. Los beneficios metabólicos incluyeron una reducción de HbA1c de 1.2% y control glucémico considerable en pacientes con comorbilidades cardiovasculares complejas. (Hernandez, 2018)
Análogos de GLP1: Marcando nuevas rutas en el manejo de la diabetes	Figueroa L. Afilaciones: Fundación Valle del Lili Hospital Universitario y Universidad ICESI, Cali, Colombia. (2022)	Artículo de Revisión narrativa y editorial. Metaanálisis recientes sobre resultados cardiovasculares y renales.	El artículo evalúa el impacto de los GLP1-RA en el manejo de DM2, los hallazgos más destacados son la disminución del 14% en MACE de acuerdo con un metaanálisis que abarcó 8 ensayos clínicos controlados proporcionando así disminución en hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y mortalidad por todas las causas. En cuanto a los efectos renales se constató la reducción en la incidencia de macroalbuminuria y progresión de enfermedad renal crónica, así como un potencial beneficio hemodinámico renal, regulado por la acción directa del GLP-1 en tejidos extrapancreáticos. También se evidenció una significativa reducción de HbA1c en los pacientes tratados, teniendo consigo un impacto

			positivo en comorbilidades como obesidad e hipertensión, optimizando así el control metabólico integral. (Figuroa, 2022)
Impacto del uso de Liraglutida en comparación al uso de Dapagliflozina más tratamiento estándar, para el control glucémico óptimo, en pacientes diabéticos tipo 2.	del Muro C. y Lachica G.	Estudio de tipo observacional, analítico, ambispectivo, longitudinal. Incluyó a pacientes con diabetes tipo 2 de una consulta externa de medicina interna y endocrinología en la Unidad Médica de Alta Especialidad de Ciudad Obregón, Sonora, entre diciembre de 2022 y julio de 2023.  Tamaño de muestra: 36 pacientes, seleccionados mediante muestreo no probabilístico por casos consecutivos.	El estudio obtuvo como resultados que el grupo tratado con dapagliflozina alcanzó una glucosa promedio menor (127.74 mg/dl) mientras que el grupo tratado con liraglutida (165.14 mg/dl), con significancia estadística ( $p = 0.043$ ). Se evidenció una mayor protección renal en el grupo de liraglutida, aunque sin significancia estadística. Liraglutida mostró una mayor tendencia a pérdida de peso, pero no fue estadísticamente significativo. Dapagliflozina resultó más eficaz para reducir glucosa en ayunas, sin embargo no se observaron variaciones importantes en otros parámetros cardiometabólicos. (Del Muro Baeza, 2023)

## **4.2 REPORTAR SEGOS**

Los sesgos encontrados en la presente investigación con respecto a la población de estudio, se debe a la restricción de pacientes con alto riesgo cardiovascular. La mayoría de los estudios analizados involucraron pacientes con patologías cardiovasculares preexistentes, limitando la extrapolación de los resultados a individuos con menor riesgo. Por ejemplo, ensayos como LEADER y CANVAS se enfocaron en estos grupos de población, mientras que DECLARE-TIMI 58 ofreció mayor variedad en los participantes. En varios estudios, no se incluyeron pacientes con insuficiencia renal avanzada o comorbilidades específicas, lo que dejó vacíos importantes en las conclusiones generales. Además, en consideración a la duración del seguimiento, ensayos como REWIND y LEADER ofrecieron un seguimiento prolongado (superior a tres años), lo que permitió evaluar beneficios cardiovasculares a largo plazo. Sin embargo, estudios como SUSTAIN-6 y AMPLITUDE-O tuvieron una duración más breve, posiblemente subestimando beneficios renales y cardiovasculares. Importante mencionar que todos los ensayos fueron financiados por fabricantes de los medicamentos evaluados, introduciendo un potencial sesgo de patrocinio que podría haber influido en el diseño, análisis e interpretación de resultados.

## **4.3 DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS SEGÚN LOS OBJETIVOS**

### **4.3.1 Resultados del Objetivo Específico 1:**

Los estudios analizados corroboran que tanto los inhibidores SGLT2 como los agonistas GLP1 brindan beneficios significativos en términos cardiovasculares, renales y metabólicos. En cuanto a los beneficios cardiovasculares EMPA-REG OUTCOME demostró una reducción del 14% en eventos cardiovasculares mayores (MACE) y una reducción del 32% en mortalidad por cualquier causa. CANVAS también informó una reducción del 14% en MACE, mientras que DECLARE-TIMI 58 destacó en la reducción del 27% en hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. LEADER y SUSTAIN-6 demostraron una disminución del 13% y 26% en MACE, correspondientemente,

con liraglutida y semaglutida. En cuanto a los beneficios renales EMPA-REG OUTCOME y DECLARE-TIMI 58 reportaron una disminución significativa en la progresión de nefropatía (39% y 24%, respectivamente). REWIND mostró una reducción consistente de la macroalbuminuria en pacientes que recibían dulaglutida. Los agonistas GLP1, como semaglutida en SUSTAIN-6, consiguieron una disminución del 36% en criterios renales combinados. Y en relación a los beneficios metabólicos los inhibidores SGLT2, como empagliflozina y dapagliflozina, redujeron significativamente HbA1c (0.7%-0.8%) y peso corporal (2-2.6 kg). Los agonistas GLP1 demostraron beneficios superiores en pérdida de peso, destacando semaglutida con una reducción de hasta 4.2 kg y liraglutida con 3.2 kg.

#### **4.3.2 Resultados del Objetivo Específico 2**

El mecanismo de acción de los inhibidores SGLT2 se basa en que actúan directamente en el túbulo renal proximal para reducir la reabsorción de glucosa a través de la inhibición del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, promoviendo la excreción urinaria de glucosa (glucosuria). Este mecanismo también provoca un efecto diurético osmótico, mejorando la presión intraglomerular y reduciendo la sobrecarga de volumen en insuficiencia cardíaca.

Los agonistas GLP1, mediante su acción en receptores localizados en múltiples tejidos (páncreas, riñón, cerebro e intestino), optimizan el control glucémico al potenciar la secreción de insulina dependiente de glucosa e inhibir la secreción de glucagón. Además, retrasan el vaciamiento gástrico y aumentan la saciedad, lo que contribuye significativamente a la pérdida de peso y al control metabólico general.

En términos de eficacia clínica los ensayos EMPA-REG OUTCOME y CANVAS confirmaron efectos rápidos y sostenidos de los SGLT2 en la reducción de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, deterioro renal y mortalidad cardiovascular. LEADER y REWIND demostraron que los GLP1, como liraglutida y dulaglutida, poseen un mayor efecto en la prevención de eventos aterotrombóticos y ofrecen protección contra el daño microvascular, como la

progresión de nefropatía. La combinación de SGLT2 y GLP1 en estudios preliminares ha sugerido beneficios sinérgicos, mejorando el control metabólico y reduciendo significativamente los riesgos renales y cardiovasculares en pacientes con DM2.

#### **4.3.3 Resultados del Objetivo Específico 3**

Los inhibidores SGLT2 son particularmente efectivos en casos de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, disminuyendo así las hospitalizaciones y la tasa de mortalidad. Por otro lado, los GLP1, como liraglutida y semaglutida, son más efectivos en prevenir eventos aterotrombóticos, como infarto de miocardio no fatal, en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

En el ámbito renal los SGLT2 ofrecen mayor protección renal al disminuir considerablemente la progresión de la enfermedad renal crónica, incluso en estadios avanzados. En comparación, los GLP1 destacan en la reducción de macroalbuminuria y en la estabilización de la función renal, especialmente en pacientes con menor riesgo renal inicial.

Con respecto a lo metabólico ambos grupos farmacológicos incrementan los niveles de HbA1c, pero los GLP1, por su impacto directo en la saciedad y la pérdida de peso, son precomendados en pacientes con obesidad severa. Los SGLT2 ofrecen beneficios metabólicos adicionales al reducir la presión arterial y promover la excreción de sodio y glucosa, contribuyendo a un control integral en pacientes con hipertensión y síndrome metabólico.

En otros aspectos clínicos los agonistas GLP1 también han evidenciado una disminución en la variabilidad glucémica, lo que optimiza el control metabólico a largo plazo. Por otro lado, los SGLT2 muestran ventajas en su seguridad en pacientes con múltiples comorbilidades, como insuficiencia renal leve a moderada

#### **4.3.4 Resultado Global del proyecto según el Objetivo General**

El análisis realizado confirma que tanto los inhibidores SGLT2 como los agonistas GLP1 son herramientas terapéuticas esenciales en el manejo actualizado de la Diabetes Mellitus tipo 2. Los dos grupos de medicamentos brindan beneficios adicionales que incluyen la prevención de complicaciones cardiovasculares, la protección renal y el control metabólico integral. Su inclusión en las guías clínicas internacionales refuerza su relevancia y destaca la importancia de una estrategia individualizada basada en las características y necesidades del paciente. El enfoque cardiorreno-metabólico sugerido en este estudio establece un nuevo estándar en el tratamiento de esta enfermedad crónica.

#### **4.3.5 Comprobación de Hipótesis**

##### **4.3.5.1 Hipótesis planteada**

Los inhibidores SGLT2 y los agonistas GLP1 desempeñan un rol fundamental en el manejo actualizado de la Diabetes Mellitus tipo 2, al aportar beneficios importantes en aspectos cardiovasculares, renales y metabólicos, superando las terapias tradicionales.

##### **4.3.5.2 Comprobación**

El análisis sistemático de las investigaciones seleccionadas (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, VERTIS CV, LEADER, SUSTAIN-6, REWIND, AMPLITUDE-O y HARMONY) corrobora la veracidad de la hipótesis planteada. Los inhibidores SGLT2 presentaron una efectividad destacada en la disminución de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y progresión renal, mientras que los agonistas GLP1 sobresalieron en la prevención de eventos aterotrombóticos y la pérdida de peso. Los dos grupos farmacológicos han demostrado su superioridad frente a tratamientos convencionales como las sulfonilureas y las tiazolidinedionas.

#### **4.3.5.3 Conclusión de la hipótesis**

La hipótesis se verifica, ya que los estudios evaluados evidencian que tanto los inhibidores SGLT2 como los agonistas GLP1 no son solo efectivos en el control de la diabetes, sino que también brindan beneficios adicionales, modificando el enfoque del tratamiento de la DM2. Esto respalda su inclusión como alternativas terapéuticas de primera línea en las guías clínicas modernas.

## **Capítulo 5: Discusión de los resultados**

Los resultados de esta revisión sistemática resaltan que tanto los inhibidores SGLT2 como los agonistas GLP1 han cambiado el manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2. Estos tratamientos van más allá del control glucémico al ofrecer ventajas considerables en la disminución de problemas cardiovasculares y renales, además de optimizar el perfil metabólico de los pacientes.

Los inhibidores SGLT2, tales como empagliflozina y canagliflozina, han mostrado ser cruciales para disminuir hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular. En contraste, los GLP1, tales como liraglutida y semaglutida se destacan en la prevención de eventos aterotrombóticos, resultando ser más eficaces en pacientes con antecedentes de patología cardiovascular.

En los beneficios renales los inhibidores SGLT2 han demostrado una sólida protección contra la evolución de la enfermedad renal crónica, incluso en pacientes con deterioro renal progresivo. Los GLP1 ofrecen importantes beneficios en la disminución de macroalbuminuria, particularmente en pacientes con menor deterioro renal inicial, estableciéndolos como una opción en etapas iniciales de enfermedad renal.

Los dos grupos farmacológicos mejoran significativamente los niveles de HbA1c. Sin embargo, los GLP1 son superiores en la pérdida de peso, lo que es importante en individuos con obesidad asociada a Diabetes Mellitus 2. Las investigaciones preliminares sugieren que la combinación de estas terapias podría potenciar los beneficios cardiorrenometabólicos, ofreciendo nuevas alternativas terapéuticas para pacientes complicados.

La elección del tratamiento debe ser individualizada, teniendo en cuenta las características particulares del paciente. Y aunque los hallazgos son prometedores, aún se requieren estudios comparativos directos entre GLP1 y SGLT2 ya que su falta impide una evaluación más sólida de su eficacia relativa.

## **Capítulo 6: Conclusiones y recomendaciones**

## **6.1 Conclusiones**

Los inhibidores SGLT2 y los agonistas GLP1 han revolucionado el manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2 al brindar beneficios más allá del control glucémico, convirtiéndose en un componente esencial de las estrategias terapéuticas modernas.

Los inhibidores SGLT2, tales como empagliflozina y canagliflozina, destacan por su capacidad para disminuir la mortalidad cardiovascular y prevenir la insuficiencia cardíaca. Además, su acción nefroprotectora es sólida y constante en pacientes con DM2. Los agonistas GLP1, como liraglutida y semaglutida, resultan más efectivos en la prevención de eventos aterotrombóticos, como infarto de miocardio, y también brindan beneficios renales menores en la reducción de albuminuria. Ambos grupos farmacológicos incrementan notablemente los niveles de HbA1c, sin embargo, los GLP1 destacan por fomentar la pérdida de peso, lo que es particularmente beneficioso en pacientes con DM2 y obesidad.

Aunque los estudios evaluados ofrecen resultados alentadores, las restricciones metodológicas como por ejemplo, elección de pacientes de alto riesgo, patrocinio, resaltan la necesidad de más investigaciones autónomas y estudios comparativos directos.

## **6.2 Recomendaciones**

A los profesionales de la salud se les recomienda incluir los inhibidores SGLT2 como primera línea en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y riesgo de enfermedades cardiovasculares o insuficiencia renal.

Sería indicado considerar utilizar o administrar los agonistas GLP1 en pacientes con obesidad o elevado riesgo de eventos aterotrombóticos. Para elegir entre SGLT2 y GLP1 debe fundamentarse en los rasgos

particulares del paciente, como por ejemplo su perfil de riesgo, comorbilidades, accesibilidad.

Es importante promover la capacitación continua de los profesionales de la salud para garantizar la correcta prescripción de estos fármacos, optimizando sus beneficios y reduciendo riesgos.

Resulta necesario realizar estudios comparativos directos entre SGLT2 y GLP1 con el objetivo de evaluar su eficacia relativa en diferentes contextos clínicos. Se podría ampliar los estudios a grupos con riesgo cardiovascular bajo o moderado para valorar la generalización de los beneficios observados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahmad, E., Lim, S., Lamptey, R., Webb, D., & Davies, M. (2022). Type 2 diabetes. *The Lancet*.
- Tejera Pérez, C. (2022). Análogos de GLP-1 en diabetes tipo 2. ¿Cuándo utilizarlos y en qué tipo de pacientes? *Revista Diabetes. Sociedad Española de Diabetes*.
- American Diabetes Association. (2025). Diagnóstico y clasificación de la diabetes: estándares de atención en diabetes—2025. *Diabetes Care*.
- Arroyo, D. (2020). Fármacos Antidiabéticos Orales e Insulinas. *Elsevier*.
- Asociación Latinoamérica de Diabetes. (2022). Tratamiento farmacológico multidisciplinario para la atención integral. *ALAD*.
- Blanco Naranjo, E. G., Chavarría Campos, G. F., & Garita Fallas, Y. M. (2021). Estilo de vida saludable en diabetes mellitus tipo 2: *Revista Médica Sinergia*.
- Cannon, C., & et, a. (2020). Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *The new England Journal of Medicine*.
- Cannon, S., & et, a. (2016). Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes*.
- Cases, A. (2022). Agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) en el manejo del paciente con diabetes mellitus tipo 2. *Revista de la Sociedad Española de Nefrología*.
- Cases, A. (2023). Agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) en el manejo del paciente con diabetes mellitus tipo 2. Una aproximación para el nefrólogo. *Revista Nefrología*.
- Cruz Manzano, E., Sarduy Rodríguez, A., Mompié Gómez, G. R., & Milanés Ojea, M. R. (2022). Parámetros clínicos, bioquímicos y metabólicos predictores

de complicaciones micro y macrovasculares en diabéticos tipo 2. *Multimed. Revista Médica. Granma.*

Del Muro Baeza, C. (2023). Impacto del uso de Liraglutida en comparación al uso de Dapagliflozina más tratamiento estándar, para el control glucémico óptimo, en pacientes diabéticos tipo 2 de la consulta externa de medicina interna y endocrinología. *UAS.*

Elsevier. (2024). Elsevier. *Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4).*

Figueroa, L. A. (2022). Análogos de GLP1: marcando nuevas rutas en el manejo de la diabetes. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.*

Gamarra, D. A. (2020). Papel de los inhibidores de la absorción de la glucosa SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus 2. *REVISTA DIAGNÓSTICO.*

Gerstein, H. C. (2019). Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet.*

Gerstein, H. C., & al, e. (2021). Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *Cardiovascular and Renal Outcomes with Efpeglenatide in Type 2 Diabetes.*

Gorgojo-Martínez, J. (2019). Nuevos fármacos para la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Hipertensión y Riesgo Vascular.*

Hernandez, A. F. (2018). Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease. *The Lancet.*

International Diabetes Federation. (2019). *Atlas de la Diabetes de la FID 9ª edición.*

Lipska, K. J. (2024). Alpha-glucosidase inhibitors for treatment of diabetes mellitus. *UptoDate.*

- Marso, S., & et, a. (2016). Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes*.
- Marso, S., Daniels, G., Brown-Frandsen, K., Kristensen, P., & Et, a. (2016). Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes*.
- Mayo Clinic. (2023). Diabetes de tipo 2. *Mayo Clinic*.
- Mayo Clinic. (2024). Diabetes de tipo 2. *Mayo Clinic*.
- Neal, B., & et, a. (2017). Canagliflozina y eventos cardiovasculares y renales en la diabetes tipo 2. *The new England Journal of Medicine*.
- Ochoa González, Y., Utria Velázquez, L., Peña Escobar, Y., Mastrapa Cruz, E., & Cruz Paz, Z. (2023). Caracterización de diabéticos tipo 2 con complicaciones vasculares en relación a la adherencia al tratamiento. *Scielo*.
- Ochoa González, Y., Utria Velázquez, L., Peña Escobar, Y., Mastrapa Cruz, E., & Cruz Paz, Z. (2023). Caracterización de diabéticos tipo 2 con complicaciones vasculares en relación a la adherencia al tratamiento. *Revista Finlay*.
- OMS. (2024). Diabetes. *OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salu*.
- Rovalino Castro, M. I., & Betancourt Constante, M. V. (2022). Revisión bibliográfica sobre diagnóstico y tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con síndrome metabólico. *RECIMUND. Revista científica mundo de la Investigación y el Conocimiento*.
- Rovalino, M., & Betancourt Constante, M. (2022). Revisión bibliográfica sobre diagnóstico y tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con síndrome metabólico. *RECIMUND. Revista científica mundo de la Investigación y el Conocimiento*.

- Ruano Imbaquingo, D. E., Yépez Salazar, D. A., López Hoyos, E. J., Ruano Imbaquingo, H. J., Herrería Rodríguez, M. A., & Falcón León, K. D. (2023). Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. *Ciencia Latina Internacional*.
- Sarduy Rodríguez, A., Cruz Manzano, E., Milanés Ojea, M. R., & Mompíe Gómez, G. R. (2022). Parámetros clínicos, bioquímicos y metabólicos predictores de. *Multimed. Revista Médica. Granma*.
- Sarduy Rodríguez, A., Cruz Manzano, E., Milanés Ojea, M., & Mompie, G. (2020). Parámetros clínicos, bioquímicos y metabólicos predictores de complicaciones micro y macrovasculares en diabéticos tipo 2. *Scielo*.
- Staico, B. M. (2023). USO DE ANÁLOGOS DE GLP-1 LIRAGLUTIDA, SEMAGLUTIDA E TIRZEPATIDA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE: UMA REVISÃO DE LITERATURATHE. *RECIMA21*.
- Wiviott, S., & et, a. (2019). Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The new England Journal of Medicine*.
- Zinman, B., & et, a. (2015). Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The new England Journal of Medicine*.