



# **Facultad de Ciencias de la Salud**

## **Carrera de Medicina**

### **Proyecto de Investigación**

#### **Previo a la obtención del título de Médico**

#### **Revisión sistemática**

#### **Tema:**

Agonistas del receptor GLP1 para reducir el riesgo de Accidente Cerebrovascular en adultos con diabetes tipo 2

#### **Autores**

**García Ibarra Javier Alejandro**  
**Molina Chóez Jennifer Alejandra**

#### **Tutor**

**Dr. Carlos Alberto García-Escovar**

**Manta - Manabí – Ecuador**

**2024**

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

## CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor(a) de la Facultad de 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 del estudiante GARCIA IBARRA JAVIER ALEJANDRO, legalmente matriculado/a en la carrera de medicina, período académico 2023 (2), cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es "Agonistas del receptor GLP1 para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular en adultos con diabetes 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, 3 de enero de 2024.

Lo certifico,



Dr Carlos Alberto García Escovar  
Docente Tutor(a)

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

## CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor(a) de la Facultad de 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 Molina Chóez Jennifer Alejandra, legalmente matriculado/a en la carrera de Medicina, período académico 2023 (2), cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es "Agonistas del receptor GLP1 para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular en adultos con diabetes 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, 3 de enero de 2024.

Lo certifico,

  
 Dr. Carlos Alberto García Escovar  
**Docente Tutor(a)**



# PROYECTO DE TITULACION GARCIA Y MOLINA

5%  
Textos  
sospechosos



3% Similitudes  
0% similitudes entre  
comillas  
0% entre las fuentes  
mencionadas  
2% Idiomas no reconocidos

Nombre del documento: PROYECTO DE TITULACION GARCIA Y MOLINA.pdf  
ID del documento: cbdf3d68c613a23b5dcf150a6248170d521d26f  
Tamaño del documento original: 571,87 kB

Depositante: CARLOS GARCIA ESCOVAR  
Fecha de depósito: 29/5/2025  
Tipo de carga: Interface  
fecha de fin de análisis: 29/5/2025

Número de palabras: 16.034  
Número de caracteres: 113.613

Ubicación de las similitudes en el documento:



## Fuentes principales detectadas

Nº	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	<a href="https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0186-48662019000100061">www.scielo.org.mx   Enfermedad vascular cerebral isquémica: revisión extensa ...</a> 3 fuentes similares	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (107 palabras)
2	<a href="https://revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/artide/view/4408/3196">revhabanera.sld.cu   Efectos de los agonistas del receptor de péptido similar al g...</a> 2 fuentes similares	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (50 palabras)
3	<a href="https://revistahcam.iesgob.ec/index.php/cambios/artide/view/488">revistahcam.iesgob.ec</a> 1 fuente similar	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (41 palabras)
4	Documento de otro usuario #3a88db El documento proviene de otro grupo 1 fuente similar	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (31 palabras)
5	<a href="https://espanol.medscape.com/verarticulo/5913304">espanol.medscape.com   Desmitificando los agonistas del receptor de péptido si...</a> 1 fuente similar	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (43 palabras)

## Fuentes con similitudes fortuitas

Nº	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	<a href="https://cadime.es/noticias/destacados/859-guia-aha-asa-2021-para-prevencion-secundaria-de...">cadime.es   CADIME - Guía AHA/ASA 2021 para prevención secundaria de ictus.</a> El documento proviene de mi grupo	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (39 palabras)
2	<a href="#">Mera Moreira y Velasquez Zambrano. Revision Sistemtica.pdf   Mera...</a> #7a329 El documento proviene de mi grupo	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (30 palabras)
3	<a href="#">TESIS ANGEL TORRES- USO DE INHIBIDORES SGLT2 EN EL MANEJO DE ...</a> #d5736b El documento proviene de mi grupo	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (32 palabras)
4	<a href="https://revistahcam.iesgob.ec/index.php/cambios/artide/view/926">revistahcam.iesgob.ec</a> 1 fuente similar	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (30 palabras)
5	<a href="http://132.248.9.195/ptd2023/abril/0838370/index.html">132.248.9.195   Caso clínico: paciente con probable evento vascular cerebral</a>	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (19 palabras)



**DECLARACION DE AUTORIA**

Declaramos GARCIA IBARRA JAVIER ALEJANDRO y MOLINA CHOEZ JENNIFER ALEJANDRA en calidad de autores del presente trabajo de titulación, en la modalidad revisión bibliográfica, con el tema "**Agonistas del receptor GLP1 para reducir el riesgo de Accidente Cerebrovascular en adultos con diabetes tipo 2**" es de nuestra exclusiva autoría, realizado como requisito previo a la obtención del título Médico General en la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, el mismo que ha sido desarrollado apegado a los lineamientos del régimen académico.

En virtud de lo expuesto, declaramos y nos responsabilizamos del contenido, veracidad y alcance del presente trabajo de titulación.

Manta, 03 de enero del 2024

-----  
JAVIER ALEJANDRO GARCIA IBARRA

AUTOR C.I: 1312510769

-----  
JENNIFER ALEJANDRA MOLINA CHOEZ

AUTOR C.I: 1350074041



## DEDICATORIA

### **Javier Alejandro García Ibarra**

Al concluir esta gran etapa de mi vida quiero extender un profundo agradecimiento, a quienes hicieron posible esta meta, aquellos que junto a mi caminaron en todo momento y siempre fueron inspiración, apoyo y fortaleza.

Esta mención en especial se la dedico:

A mi madre Blanca Ibarra por darme esa autoconfianza y fe que tanto he necesitado, además de siempre recalcarme todos los aspectos positivos de mi persona.

A mi padre Melinton García por darme ese ejemplo de fortaleza ante las adversidades que se crucen por el camino, y su influencia para nunca darse por vencido mirando siempre hacia adelante.

A mi esposa Hilary Romero por ser mi compañía incondicional y apoyo en mis más difíciles momentos, sus consejos de rectitud y llamados de atención me motivaron a llegar a mis metas establecidas.

A mi hija Cataleya García, por ser ese motor que me impulsa a ser mejor como persona y profesional, digno de dar ejemplo.

A mis hermanos Georgy García y Andy García, por ser quienes ofrecieron su apoyo en cada momento sin una negativa por delante.

A mi abuela Magna Mendoza, por darme esos consejos positivos, y ser esa persona que un principio me forjo con valores y principios.

En general a todos mis docentes, por orientarme en cada materia para ser un mejor profesional.



## DEDICATORIA

### **Jennifer Alejandra Molina Choez**

A mis padres, Ana María y Jackson, por su apoyo incondicional, por su amor inquebrantable y por guiarme en cada paso de este largo y a veces difícil camino, estoy aquí gracias a ustedes, por su sacrificio, por sus enseñanzas y por la confianza que siempre han depositado en mí.

A Jackie y Alex, quienes son mi mayor inspiración, gracias por ser mi fortaleza, por brindarme el ánimo necesario para seguir adelante, este logro es por y para ustedes.

A Adonis, gracias por ser mi pilar en los momentos más difíciles, por sacar lo mejor de mí, tu apoyo ha sido una fuente de energía constante, y por eso estaré agradecida siempre.

A Xavierita y Mariana, por su capacidad de motivarme cada día, por su alegría, por sus palabras sabias y por recordarme siempre que cada desafío es solo una oportunidad de crecimiento.

Y a todos ustedes, en conjunto, por ser mi red de apoyo, por estar siempre presentes en cada momento, gracias por ser mi refugio, mi fortaleza y mi motor; este logro es tan suyo como mío, porque sin cada uno de ustedes, no habría sido posible. Con todo mi corazón, dedico esta tesis a quienes, con su amor, han hecho posible que hoy esté aquí.

Gracias por ser mi razón, mi impulso y mi apoyo eterno.



## RESUMEN

El Accidente Cerebrovascular (ACV) es una de las principales causas de morbimortalidad en todo el mundo, especialmente en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), quienes enfrentan un riesgo elevado debido a factores como la hipertensión, dislipidemia y otros trastornos vasculares comunes en esta enfermedad. La prevalencia de ACV en personas con DM2 es alarmante, ya que, a pesar del control glucémico, las complicaciones vasculares continúan siendo un desafío importante para su salud, debido a que un gran porcentaje quedan con secuelas o discapacidad, representando un problema médico, social, cotidiano y económico. **Objetivo:** Identificar los beneficios de los Agonistas del receptor GLP1 en la reducción de riesgo de Accidente Cerebrovascular en adultos diagnosticados con Diabetes Mellitus Tipo 2. La **metodología** del trabajo se enfoca en base de datos de PubMed, Medline, Ibecs, CuMed/Lilacs, WPrime y Scielo. **Resultados:** Los autores de los diferentes artículos evidencian los principales factores de riesgo modificables que pueden conllevar a un ACV como la diabetes, hipertensión arterial, sedentarismo, dislipidemias y tabaquismo para identificar a personas que pueden ser vulnerables, y así poder beneficiarse de los fármacos GLP-1RA (dulaglutida y semaglutida) en la prevención del ACV en adultos con DM2, obteniendo efectos en el control glucémico, buena adherencia médica por su posología y neuroprotección al invertir la vasoconstricción en el músculo liso de las arteriolas corticales que se inducen por la isquemia, mejorando así el flujo sanguíneo. Además de la neuroplasticidad que puede aportar en un ACV previo por sus efectos en la reducción del volumen del infarto, apoptosis, estrés oxidativo e inflamación por su acción en la neurogénesis, angiogénesis y circulación sanguínea. **Conclusiones:** Los fármacos GLP-1RA son una buena opción terapéutica para aquellas personas que estén diagnosticadas de DM2 y tengan factores de riesgo para un ACV o que hayan sufrido alguno, por su efecto en el control de glicemia, buena adherencia terapéutica y su efecto de neuroprotección, reduciendo el riesgo cerebrovascular, mejorando la calidad de vida y complicaciones metabólicas.

**Palabras clave:** ACV, DM2, GLP1-RA.



## ABSTRACT

Stroke (CVA) is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide, especially in patients with Type 2 Diabetes Mellitus (DM2), who face a high risk due to factors such as hypertension, dyslipidemia and other vascular disorders common in this disease. The prevalence of stroke in people with DM2 is alarming, since, despite glycemic control, vascular complications continue to be a major challenge for their health, because a large percentage are left with sequelae or disability, representing a medical, social, daily and economic problem. **Objective:** To identify the benefits of GLP1 receptor agonists in reducing the risk of stroke in adults diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus. The **methodology** of the work focuses on databases of PubMed, Medline, Ibecs, CuMed/Lilacs, WPrime and Scielo. **Results:** The authors of the different articles show the main modifiable risk factors that can lead to a stroke such as diabetes, high blood pressure, sedentary lifestyle, dyslipidemias and smoking to identify people who may be vulnerable, and thus be able to benefit from the drugs GLP-1RA (dulaglutide and semaglutide) in the prevention of stroke in adults with DM2, obtaining effects in glycemic control, good medical adherence by its dosage and neuroprotection by inverting the vasoconstriction in the smooth muscle of the cortical arterioles that are induced by ischemia, thus improving blood flow. In addition to the neuroplasticity that it can contribute in a previous stroke due to its effects on reducing the volume of the infarction, apoptosis, oxidative stress and inflammation due to its action on neurogenesis, angiogenesis and blood circulation. **Conclusions:** GLP-1RA drugs are a good therapeutic option for those people who are diagnosed with DM2 and have risk factors for a stroke or who have suffered some, due to their effect on blood glucose control, good therapeutic adherence and their neuroprotection effect. reducing cerebrovascular risk, improving quality of life and metabolic complications.

Keywords: ACV, DM2, GLP1-RA.



## ÍNDICE

### CONTENIDO

Capítulo 1: Introducción.....	16
1.1 Planteamiento del Problema.....	16
1.1.1 Formulación del problema.....	17
1.2 Justificación.....	17
1.3 Objetivos de la investigación.....	18
1.3.1 Objetivo General.....	18
1.3.2 Objetivos Específicos.....	18
Capítulo 2: Fundamentación teórica.....	20
2.1 Antecedentes.....	20
2.1.1 Nacionales.....	20
2.1.2 Internacionales.....	20
2.2 Marco teórico.....	21
2.2.1 Accidente cerebrovascular.....	21
2.2.1.1 Epidemiología.....	22
2.2.1.2 Fisiopatología.....	22
2.2.1.3 Factores de riesgo.....	23
2.2.1.4 Clasificación.....	24
2.2.1.5 Manifestaciones clínicas.....	24
2.2.1.6 Diagnóstico.....	25
2.2.1.7 Tratamiento.....	26
2.2.1.7.1 Tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico.....	26
2.2.1.7.2 Tratamiento del accidente cerebrovascular hemorrágico.....	28
2.2.1.8 Prevención y cuidados.....	29
2.2.2 Diabetes Mellitus Tipo 2.....	30
2.2.2.1 Epidemiología.....	31
2.2.2.2 Manifestaciones clínicas.....	32
2.2.2.3 Diagnóstico.....	32
2.2.2.4 Factores de riesgo para Diabetes Mellitus Tipo 2.....	33
2.2.2.5 Factores de riesgo para un ACV en Diabetes Mellitus Tipo 2.....	34
2.2.2.6 Tratamiento Farmacológico.....	34
2.2.2.6.1 Tratamiento de primera línea.....	35



2.2.2.7 Tratamiento farmacológico de DM-2 para prevención de ACV isquémico.....	36
2.2.2.8 Complicaciones.....	37
2.2.2.9 Prevención y cuidados.....	38
2.2.3 Péptido similar al glucagón tipo 1.....	38
2.2.3.1 Efectos fisiológicos.....	39
2.2.3.2 Farmacocinética de la GLP-1 endógeno.....	40
2.2.3.3 Agonistas de receptores del péptido similar al glucagón.....	40
2.2.3.4 Clasificación de los GLP-1RA.....	42
2.2.3.5 Beneficios de los GLP-1RA para prevención de ACV en pacientes con DM-2.....	43
Capítulo 3: Metodología.....	46
3.1 Tipo y diseño del estudio.....	46
3.2 Criterios de elegibilidad.....	46
3.3 Fuentes de información.....	46
3.4 Estrategias de búsqueda de la literatura.....	47
3.5 Proceso de selección y recuperación de los estudios que cumplen los criterios.....	47
3.6 Valoración crítica de la calidad científica.....	48
3.7 Plan de análisis de los resultados.....	48
Capítulo 4: Descripción de resultados.....	50
4.1. Resultados de estudios individuales.....	50
4.2. Descripción de los resultados según los objetivos.....	62
4.2.1 Resultados del objetivo específico 1: Analizar cuáles son los factores de riesgo asociados a los accidentes cerebrovasculares.....	62
4.2.2 Resultados del objetivo específico 2: Establecer cuáles son los efectos protectores de los Agonistas del receptor GLP1 contra los accidentes cerebrovasculares.....	62
4.2.3 Resultados del objetivo específico 3: Especificar los beneficios del control glucémico con los Agonistas del receptor GLP1 en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2.....	63
4.2.4 Resultado global del proyecto según el objetivo general: Identificar los beneficios de los Agonistas del receptor GLP1 en la reducción de riesgo de Accidente Cerebrovascular en adultos diagnosticados con Diabetes Mellitus Tipo 2.....	63
Capítulo 5: Discusión de los resultados.....	65
Capítulo 6: Conclusiones y recomendaciones.....	68



<b>6.1. Conclusiones</b> .....	68
<b>6.2. Recomendaciones</b> .....	69
<b>Referencias Bibliográficas</b> .....	70



**Uleam**  
UNIVERSIDAD LAICA  
ELOY ALFARO DE MANABÍ

Facultad de Ciencias de la Salud

*Carrera de Medicina*



### **Título del Proyecto**

Agonistas del receptor GLP1 para reducir el riesgo de Accidente Cerebrovascular en adultos con Diabetes Mellitus tipo 2.



**Uleam**  
UNIVERSIDAD LAICA  
ELOY ALFARO DE MANABÍ

Facultad de Ciencias de la Salud

*Carrera de Medicina*



## **Capítulo 1: Introducción**

### **1.1 Planteamiento del Problema**

El Accidente cerebrovascular (ACV) es un síndrome clínico de desarrollo rápido debido a una perturbación focal de la función cerebral de origen vascular y de más de 24 horas de duración. Los accidentes cerebrovasculares o ictus están ocasionados por un trastorno circulatorio agudo que ocurren a nivel de los vasos cerebrales, dando lugar a una alteración transitoria o definitiva en las regiones del encéfalo afectadas. En países desarrollados y en vías de desarrollo, se considera como una de las principales causas de morbilidad, cuyas secuelas son discapacidad funcional y cognitiva, un 90% de los pacientes quedan con secuelas y en el 30% de los casos inhabilita a las personas a llevar una vida normal.

La diabetes Mellitus Tipo 2 (DM-2) puede incrementar en gran medida el riesgo de sufrir un ACV, sin importar los grados glucémicos y el control metabólico adecuado, que con factores de riesgo para ACV presentes en el individuo evitar sufrir esta complicación es muy difícil, además la incidencia y prevalencia de los ACV representa un problema médico, social, cotidiano, y económico, muy a pesar del paciente, influye en la familia y la sociedad.

Los pacientes que han sufrido un ACV pueden experimentar una gran variedad de limitaciones y complicaciones que quizás dificulten su recuperación óptima y generen un grado alto de dependencia hacia su cuidador; entre las principales complicaciones del ACV se encuentran la alteración del lenguaje, incontinencia urinaria, alteración visual, convulsión, depresión, úlceras por presión, infección pulmonar, demencia, falta de autonomía para actividades de la vida diaria en diferentes grados

El conocimiento de tener un tratamiento efectivo para la DM-2 beneficiando al mismo tiempo reducir el riesgo de ACV para los adultos diabéticos con factores de riesgo, motivaron realizar esta investigación por medio de la revisión sistemática de literatura y enfocar este trabajo a la prevención e información adecuada sobre el efecto que tienen los agonistas de receptores del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1RA) buscando mejorar la calidad de vida.



### **1.1.1 Formulación del problema**

¿Cómo influye los efectos de los Agonistas de receptores del péptido similar al glucagón 1 para reducir el riesgo de Accidente Cerebrovascular en adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2 con o sin factores de riesgo?

### **1.2 Justificación**

El tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM-2) es complejo, ya que engloba muchos aspectos, desde ofrecer una terapéutica hipoglucemiante que se basa en el control de la glucosa hasta un manejo estricto de las comorbilidades del paciente, teniendo en cuenta las complicaciones que pueden sufrir, la mayoría de los medicamentos antihiperoglucemiantes logran efectos beneficiosos en el control glucémico, pero no aportan la misma calidad para las complicaciones microvasculares como el Accidente Cerebrovascular (ACV) e incluso tener riesgo de hipoglicemia. Los agonistas de receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1RA) son una buena opción para reducir la hemoglobina glicosilada en rangos óptimos, tiene muy poco riesgo de hipoglicemia, reduce el peso y beneficios para las complicaciones microvasculares de la diabetes. Algunos ejemplos como la liraglutida, exenatida que son subcutáneos y semaglutida oral fueron creados para activar los receptores de GLP-1, para aumentar su resistencia a la inactivación de la enzima DPP-4, reduciendo la glucemia en ayunos y posprandial aumentando los niveles de insulina de forma dependiente de la glucosa y una disminución en los niveles de glucagón.

Los ACV son una de las principales causas de morbimortalidad, lo cual la torna de alto riesgo para la salud pública, es importante darle a conocer a los pacientes adultos diagnosticados con diabetes mellitus una información adecuada y oportuna, es imperativo que se promueva una cultura de prevención para reducir los riesgos que conlleva la vulnerabilidad pre concebida, el interés mayor radica en difundir la información necesaria a los pacientes que presenten estos cuadros clínicos y se pueda mejorar su calidad de vida, con cambios significativos en su cuidado personal por sugerencias y recomendaciones hechas por los investigadores.



Su relevancia científica radica en el hecho de ser información obtenida de investigaciones, estudios, seminarios y demás artículos científicos que permitan ampliar los conocimientos y en lo posterior difundir los que se ajusten al entorno socio cultural de los investigadores, su objetividad probada por ser aportes de personal médico especializado, ayudara en la formación profesional de los investigadores. Siendo un tema de actualidad, es primordial que la información sea concreta y precisa para promover soluciones modernas y sistemáticas adecuadas.

Las recomendaciones hechas por los investigadores serán analizadas y contrastadas partiendo de la experiencia adquirida en el transcurso de la investigación, dando sus observaciones y recomendaciones a la posibilidad de mejoras a procesos y tratamientos ya sugeridos y expuestos en los distintos medios de compilación de datos para posterior análisis. Los beneficiarios serán la comunidad universitaria y sociedad en general, al tener información actualizada y veras, que puede mejorar la calidad de vida de los pacientes diagnosticados con diabetes mellitus y evitar en lo posible complicaciones como los ACV, mediante tratamientos seguros como los GLP-1RA que favorecen la terapéutica de la enfermedad, a su vez reduciendo el riesgo de sufrir complicaciones.

### **1.3 Objetivos de la investigación**

#### **1.3.1 Objetivo General**

- Identificar los beneficios de los Agonistas del receptor GLP1 en la reducción de riesgo de Accidente Cerebrovascular en adultos diagnosticados con Diabetes Mellitus Tipo 2.

#### **1.3.2 Objetivos Específicos**

1. Analizar cuáles son los factores de riesgo asociados a los accidentes cerebrovasculares.
2. Establecer cuáles son los efectos protectores de los Agonistas del receptor GLP1 contra los accidentes cerebrovasculares.
3. Especificar los beneficios del control glucémico con los Agonistas del receptor GLP1 en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2.



**Uleam**  
UNIVERSIDAD LAICA  
ELOY ALFARO DE MANABÍ

Facultad de Ciencias de la Salud

*Carrera de Medicina*



## **Capítulo 2: Fundamentación teórica**

### **2.1 Antecedentes**

#### **2.1.1 Nacionales**

La Diabetes Mellitus Tipo 2 es una enfermedad crónica reconocida mundialmente por los efectos a largo plazo que representa y sus complicaciones, como los accidentes cerebrovasculares (ACV), siendo los isquémicos los más frecuentes. El tratamiento es muy amplio, con muchas opciones para lograr la mejor terapia individualizada según las características del paciente en base a sus factores de riesgo, en donde un fármaco puede cumplir varias funciones, desde tener un control glucémico óptimo hasta prevenir posibles complicaciones tanto micro como macrovasculares.

Un estudio realizado en Riobamba, donde escogieron 190 pacientes diagnosticados de DM2 de los cuales se pudo trabajar con una muestra de 13 pacientes que presentaron accidente cerebrovascular, determino que la incidencia del ACV en la diabetes es de 6.84%, presentando diversos factores de riesgo como sobrepeso, hipertensión arterial, sedentarismo, enfermedades cardiovasculares y dislipidemias. (Guambo, 2020)

Según el trabajo de investigación de Vasco Guerrero (2022), “La prevalencia del ACV isquémico fue mayor en pacientes no diabéticos (62.5%); ...El tipo de ACV prevalente fue isquémico (72.2%); las morbilidades presentes como factores de riesgo modificables fueron DM2 (37,5%) e HTA (76,4 %) la más importante”, en este estudio incluyeron a 72 pacientes hospitalizados en la ciudad de Guayaquil con diagnóstico de ACV.

#### **2.1.2 Internacionales**

La frecuencia en donde un adulto diabético sufra un ACV no es arbitraria y se relaciona con los factores de riesgos modificables, como hipertensión arterial, dislipidemias y sedentarismo, los cuales se pueden prevenir principalmente con estilos de vida sanos, a veces con ayuda farmacológica.

El ensayo retrospectivo post hoc llamado PICASSO, consiste en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes asiáticos con accidente cerebrovascular isquémico con alto riesgo de hemorragia cerebral se basó en



pacientes con diagnóstico reciente de DM-2, el cual demostró que la tasa de ACV isquémico de cada 100 personas por año fue de 8.93 en aquellos que tuvieron DM-2 y 3.79 en aquellos sin diabetes. (Kim, y otros, 2018)

En un estudio retrospectivo en Lima, quisieron determinar la frecuencia de diabetes mellitus en los adultos hospitalizados por ACV, este incluye a 270 pacientes diagnosticados al alta con accidente cerebrovascular, en donde el 15% tuvo diagnóstico de diabetes mellitus sufriendo con más frecuencia un ACV de tipo isquémico, según su prevalencia era mayor que en los adultos no diabéticos (83% vs. 57%). (Neira Sanchez & Seclen Santisteban, 2000)

Un estudio elaborado en la comunidad de florar de Navarra, quisieron determinar la prevalencia de diferentes factores de riesgo en pacientes con ACV, en el cual se incluyen 91 pacientes con primer episodio de ACV y 182 controles, se detectaron que la diabetes se encontraba en el 33 y 38% de los casos, la hipertensión arterial en el 75%, tabaquismo 25%, cardiopatía isquémica 14%, respectivamente, haciendo énfasis en la prevención primaria. (Hervás, 2005)

## **2.2 Marco teórico**

El Accidente Cerebrovascular (ACV) es dos veces más frecuente en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM-2) comparado con la población sin DM-2, puede evidenciarse en la literatura, para comprender cada una de estas enfermedades será importante definir algunos conceptos claves. Entre las cuales se encuentran ACV, DM-2 con su respectiva epidemiología, factores de riesgo, clasificación, tratamiento prevención de cada una de sus complicaciones, y ofrecer información actualizada sobre como un grupo fármacos llamados Agonista de receptor de glucagón tipo 1 pueden ejercer efectos neuroprotectores en el tratamiento de la DM-2.

### **2.2.1 Accidente cerebrovascular**

Es un ataque cerebral, focalizando su daño en la vasculatura, dando lugar a un desequilibrio entre el aporte y demanda de oxígeno, en donde sobreviene en primera instancia una isquemia cerebral, y en caso de persistir esta interrupción de glucógeno y oxígeno durante unos cuantos minutos terminaría en infarto cerebral.



Según la Organización Mundial de la Salud la define como “un síndrome clínico que consiste en signos de rápido desarrollo de trastornos neurológicos focales (o globales en caso de coma) de la función cerebral, que duran más de 24 horas o conducen a la muerte, que no guarde relación con una enfermedad vascular”.

### **2.2.1.1 Epidemiología**

Según la Organización Mundial de la Salud, la enfermedad cerebrovascular, junto con la enfermedad de las arterias coronarias, representa de las principales enfermedades cardiovasculares: se estima que 17,7 millones de personas murieron a causa de enfermedades cardiovasculares en 2015, de las cuales 6,7 millones murieron a causa de enfermedades cerebrovasculares, que actualmente es una de las principales causas de muerte en todo el mundo.

El ACV es una causa principal de discapacidad neurológica en adultos; ocurren aproximadamente 150.000 muertes anuales en Estados Unidos. Mucho puede hacerse para limitar la morbilidad y la mortalidad mediante la prevención y la intervención aguda. (J. Larry Jameson, 2020)

De acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC) en su página web, en el año 2019 indicó que, en el Ecuador, el accidente cerebrovascular es la tercera causa de muerte en mayores de 65 años.

### **2.2.1.2 Fisiopatología**

La enfermedad cerebrovascular isquémica ocurre debido a la reducción del flujo sanguíneo al cerebro, entre las principales causas de isquemia están la trombosis, que se refiere a la obstrucción de los vasos sanguíneos debido a la oclusión; la embolia que se refiere a partículas de desechos formadas en el sistema vascular u otros tejidos ubicados en los vasos distales que provocan isquemia al bloquear las arterias que van a áreas del cerebro, así como infartos lacunares que ocurren debido a enfermedades de los pequeños vasos en la mayoría de los casos por hipertensión crónica.

Una vez ocurrida la oclusión vascular cerebral, aparece una gran cantidad de tejido estructuralmente intacto, pero funcionalmente alterado alrededor del núcleo isquémico. Este tejido, conocido como región de penumbra isquémica, es un objetivo de intervención terapéutica porque puede recuperarse para mejorar



el deterioro neurológico y la recuperación del paciente. En esta zona, la reducción del suministro de oxígeno desencadena una cascada de eventos neuroquímicos que se traducen en gasto de energía. A esto le sigue la alteración de la homeostasis iónica, la liberación de glutamato excitotóxico, la disfunción de los canales de calcio, la liberación de radicales libres, la pérdida de la integridad de la membrana celular, los cambios inflamatorios y la activación de las vías de muerte celular debido a la necrosis y la apoptosis. Asimismo, el centro del infarto se forma a partir de tejido muerto resultante de una cascada de eventos iniciados por la isquemia.

El mayor porcentaje de accidentes cerebrovasculares de tipo hemorrágico están asociados a la hipertensión arterial, por lo cual, las paredes arteriales son las más afectadas, y en consecuencia estarán engrosadas, presentando dilataciones segmentarias sobre todo en el área de las arterias tálamo estriadas. En consecuencia, las arterias que se encuentran de forma tortuosa, forman placas las cuales pueden complicarse y así generar una obstrucción, o desprender elementos provocando embolias. Adicionalmente, se puede mencionar que la injuria en las paredes arteriales influye en un mayor riesgo de necrosis, y así producir una ruptura en los vasos sanguíneos conduciendo a una extravasación al tejido encefálico.

### **2.2.1.3 Factores de riesgo**

Diversos factores aumentan el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular, la hipertensión es un factor de riesgo especialmente importante para el accidente cerebrovascular hemorrágico e isquémico, el consumo de tabaco, la hipercolesterolemia, la diabetes mellitus, la fibrilación auricular y un estilo de vida sedentario, son factores de riesgo considerables, puesto que se puede actuar sobre ellos para la prevención de un accidente cerebrovascular.

Otro factor de riesgo presentado es la edad, ya que cuanto mayor sea, aumentará su riesgo. Además, el género masculino y aquellos con antecedentes de accidente cerebrovascular en su familia inmediata corren un mayor riesgo.

Las diferentes situaciones que pueden aumentar la probabilidad de sufrir un ACV, se clasifican en los factores de riesgo modificables y no modificables.

- No Modificables: género masculino, edad, antecedentes familiares con ACV.



- Modificables: DM2, obesidad, tabaquismo, sedentarismo, alimentación alta en sodio, altos niveles de estrés, fibrilación auricular, hipercolesterolemia, apneas de sueño, arterias carótidas con aterosclerosis, métodos anticonceptivos. (Andrei V. Alexandrov, 2020)

#### **2.2.1.4 Clasificación**

Se clasifica en dos grandes grupos: hemorrágico e isquémico. El accidente cerebrovascular de tipo isquémico es el más común y se produce por la oclusión de un vaso arterial del cerebro, evitando que las células obtengan oxígeno, por lo que implica daños por isquemia, sin embargo, si esta oclusión es transitoria y se presentan manifestaciones momentáneas, toma el nombre de ataque isquémico transitorio, el cual se define como un déficit neurológico causado por isquemia cerebral, sus manifestaciones cesan dentro de un periodo de 24 horas y no provocan consecuencias permanentes.

Por otro lado, el accidente cerebrovascular hemorrágico se produce por la ruptura de un vaso sanguíneo del cerebro, que conduce a una acumulación hemática, y se puede presentar en el parénquima cerebral o en el espacio subaracnoideo.

#### **2.2.1.5 Manifestaciones clínicas**

Los síntomas iniciales en el accidente cerebrovascular se presentan con un deterioro neurológico focal que se desarrolla súbitamente. La oclusión que se presenta en la arteria puede provocar diferentes manifestaciones clínicas, lo cual depende de la región anatómica afectada y diversos factores que alteran el proceso de isquemia, entre los que se encuentran el tiempo de obstrucción arterial, el mecanismo de obstrucción y permeabilidad de las arterias colaterales.

El examen neurológico revela daño en áreas específicas del cerebro, lo que permite identificar la ubicación del infarto cerebral en relación con las arterias que irrigan el cerebro. Estos infartos pueden clasificarse en síndromes cerebrovasculares y se pueden ubicar en tres territorios arteriales principales:

1. Circulación cerebral anterior (arteria cerebral media, arteria carótida interna o arteria cerebral anterior)

2. Circulación cerebral posterior (arteria cerebral posterior, arterias vertebrales o arteria basilar)

3. Infartos lacunares (pequeños vasos penetrantes profundos) (Choreño-Parra, 2019)

**Tabla 1. Síndromes cerebrovasculares**

<b>Síndromes cerebrovasculares</b>			
<b>Circulación anterior:</b> arteria carótida interna, arteria cerebral media y anterior.			
Arteria cerebral anterior	Hemiparesia e hipoestesia contralateral de predominio crural, disartria, incontinencia urinaria, apatía, abulia, desinhibición y mutismo acinético en caso de daño bilateral.		
Arteria cerebral media	Porción proximal (M1) manifestará hemiplejía e hipoestesia contralateral, desviación forzada de la mirada, hemianopsia homónima, alteración del estado de conciencia y afasia si se encuentra afectado el hemisferio dominante.	Si se encuentra afectado el hemisferio dominante habrá hemiparesia e hipoestesia contralateral, disartria y afasia en el segmento M2-M3, y hemianopsia homónima si está afectado el M2.	La zona M4 se presentará con los mismos signos y síntomas, pero será menos grave e involucrará más daño de funciones corticales, entre ellas el lenguaje, discalculia, disgrafía, agrafostesia, además de apraxias o iniciar con crisis.
<b>Circulación posterior:</b> arteria vertebral, arteria cerebral posterior y arteria basilar.			
Arteria cerebral posterior	Afectación del campo visual contralateral, agnosia visual, o ceguera cortical o crisis visuales.		
Territorio vertebrobasilar	El compromiso de la arteria cerebral puede afectar áreas del cerebelo o del tronco del encéfalo, lo que puede causar una variedad de síntomas. Si la arteria basilar está afectada, especialmente en su punta, puede ocurrir una serie de síntomas graves, como alteración del estado de conciencia, problemas oculomotores o pupilares, síntomas cerebelosos y debilidad o parálisis de las cuatro extremidades		

*Fuente:* (García Alfonso, Martínez Reyes, García, Ricaurte-Fajardo, & Torres, 2019)  
*Modificada por autores.*

### 2.2.1.6 Diagnóstico

La práctica clínica es una importante herramienta con la que cuenta el personal médico en su ocupación diaria, sin embargo, es necesaria la confirmación del diagnóstico de la enfermedad con el uso de estudios complementarios, para así poder brindar un tratamiento adecuado y disminuir su mortalidad.



La tomografía axial computarizada no contrastada de cerebro se considera como la herramienta imagenológica más utilizada para diagnosticar el accidente cerebrovascular, es muy importante para diferenciar con precisión un accidente cerebrovascular isquémico de uno hemorrágico. Es de gran ayuda para la evaluación inicial y posterior toma de decisiones sobre el manejo del paciente.

Además, se incluyen en los estudios de imagen la resonancia magnética nuclear y el eco Doppler craneal que han perfeccionado el adecuado diagnóstico del accidente cerebrovascular, en los últimos años se ha incluido la angiografía cerebral como un estudio principal para el enfoque inicial, en conjunto los estudios de imagen tienen un efecto decisivo para el tratamiento precoz, en consecuencia, en la sobrevida y así disminuir las secuelas.

#### **2.2.1.7 Tratamiento**

El tratamiento del ACV se determina según el tipo, ya sea isquémico o hemorrágico.

##### **2.2.1.7.1 Tratamiento del ACV isquémico**

Uno de los principales objetivos depende esencialmente del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas, con el fin de lograr la reperfusión al tejido cerebral que se encuentra afectado, mediante la trombólisis del coágulo y así, conseguir la recanalización de las arterias cerebrales que se encuentran obstruidas, es importante tener en cuenta el tiempo desde la aparición del coágulo y la especificidad que presenten los agentes trombolíticos por la fibrina.

En pacientes que acuden de forma temprana, durante las primeras 4.5 horas, es posible llevar el manejo a la recanalización y reperfusión, para lograr aislar el daño neuronal y disminuir el área de penumbra isquémica.

El tratamiento intravenoso con activador del plasminógeno tisular recombinante (rt-PA) es utilizado en los pacientes con evento vascular cerebral (EVC) isquémico moderado o severo que acuden dentro de las primeras 4.5 horas que inician los síntomas permitiendo la reperfusión de un importante porcentaje de individuos afectados, mejora la funcionalidad y disminuye secuelas a largo plazo con un riesgo relativamente bajo de hemorragias sintomáticas de



importancia. Las indicaciones, contraindicaciones y la forma de administración están detalladas en la Tabla 2. (Choreño-Parra, 2019)

**Tabla 2. Indicaciones, contraindicaciones y forma de administración de trombólisis intravenosa con rt-PA**

<b>Indicaciones</b>	
Edad superior a 18 años	
Tiempo transcurrido menor a 4.5 horas (desde el principio de los síntomas)	
Estudio de imagen compatible con evento vascular cerebral isquémico (sin presentar signos iniciales de infarto)	
<b>Contraindicaciones</b>	
<b>En las primeras tres horas</b>	Embarazo Convulsiones TAC presenta evento vascular cerebral hemorrágico Presión arterial sistólica >185 mmHg o diastólica >110 mmHg Malformaciones AV conocidas, neoplasias o aneurismas IAM en los últimos tres meses Uso reciente de anticoagulantes Antecedente de hemorragia intracraneal de cualquier causa Traumatismo o cirugía mayor en los últimos 14 días Hemorragia urinaria o gastrointestinal en las últimas tres semanas Glucosa menor a 50 o mayor a 400 ACV o trauma craneoencefálico en los últimos tres meses
<b>Entre 3 y 4.5 horas</b>	Edad superior a 80 años Evento vascular cerebral isquémico grave Diabetes mellitus RMN o TAC presenta signos de infarto mayor a un tercio en la arteria cerebral media
<b>Forma de administración</b>	
Diluir en solución inyectable para alcanzar la concentración de 1 mg/1 mL.	
Se administra a dosis de 0.9 mg/kg (dosis máxima 90mg)	
Administrar en bolo 10% de la dosis y después el restante durante 60 minutos.	

*Fuente:* (Choreño-Parra, 2019)

*Modificada por autores.*

Además, como alternativa terapéutica, se pueden administrar por vía intraarterial otros agentes trombolíticos como uroquinasa, prouroquinasa y rt-PA. Los estudios que combinan estos medicamentos con heparina intravenosa dentro de las 6 horas después que iniciaron los síntomas han demostrado que esta terapia es eficaz para restaurar el flujo sanguíneo en un alto porcentaje pacientes. También se ha evaluado como opción de tratamiento la trombectomía mecánica (TM), que es un procedimiento quirúrgico mínimamente invasivo que consta de un micro catéter y diferentes dispositivos para lograr la embolectomía



de las arterias ocluidas, restableciendo así el flujo sanguíneo cerebral. (Choreño-Parra, 2019)

### **2.2.1.7.2 Tratamiento del ACV hemorrágico**

El accidente cerebrovascular hemorrágico presenta menor cantidad de opciones en su tratamiento, generalmente consiste en mantener el soporte vital, monitoreo neurológico, mantener la homeostasis y prevenir posibles complicaciones, todo esto con el principal objetivo de controlar la hemorragia, reducir la presión intracraneal y el deterioro neurológico secundario.

El tipo de tratamiento que se administrará depende de las etiologías de la hemorragia y también de si la hemorragia se presentó dentro o fuera del tejido cerebral. Las principales opciones son:

- Los medicamentos para controlar la presión arterial son fundamentales, ya que la hipertensión es la principal causa de los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos. Estos accidentes ocurren cuando se producen pequeñas hemorragias en los vasos sanguíneos del cerebro, lo que puede tener graves consecuencias.
- La cirugía para drenar la sangre acumulada: la hemorragia que se presenta en el cerebro puede llevar a un aumento de la presión intracraneal que puede afectar al cerebro. Los médicos realizan una o dos incisiones en el cuero cabelludo y posteriormente una perforación en el cráneo para drenar la sangre y aliviar la presión en el cerebro.
- Clivaje quirúrgico: método utilizado para el tratamiento de un accidente cerebrovascular provocado por rotura de un aneurisma en el cerebro, lo que logra es aislar al aneurisma de los vasos sanguíneos del cerebro.
- Espiral endovascular: procedimiento utilizado también como tratamiento de la ruptura de un aneurisma. En la intervención, el cirujano coloca un catéter, mediante una incisión en una arteria. Luego, guiando el extremo del catéter hasta el aneurisma, procede a liberar pequeños resortes de metal dentro del mismo, posteriormente, se establece un coágulo de sangre en torno a los resortes que suspende la hemorragia.
- Corrección de vasos sanguíneos anormales: existen accidentes cerebrovasculares hemorrágicos que son provocados por vasos



sanguíneos que se presentan de forma anormal. Si el problema se localiza próxima a la superficie del cerebro, se puede corregir con cirugía, sin embargo, si se encuentra en un área más profunda del cerebro, los cirujanos utilizan un catéter que ingresan a través de la ingle para alcanzar los vasos sanguíneos, impedir conexiones anormales y lograr cesar la hemorragia.

#### **2.2.1.8 Prevención y cuidados**

Según la guía de la Asociación Estadounidense del Corazón/Asociación Estadounidense Cerebrovascular (2021) toma a consideración 9 puntos:

1. El correcto tratamiento de los factores de riesgo vascular es fundamental en la prevención secundaria del ictus e incluye: diabetes, dejar de fumar, lípidos y, principalmente, la hipertensión arterial.
2. Los cambios del estilo de vida, fundamentalmente la dieta y la actividad física son importantes para la prevención de un segundo ictus.
3. Se requieren de programas que usen métodos para el cambio de comportamiento (ejercicio, dieta, cumplimiento), técnicas probadas y apoyo multidisciplinario.
4. El tratamiento antitrombótico, incluidos agentes antiplaquetarios o anticoagulantes, se recomiendan para casi todos los pacientes sin presentar contraindicaciones. Con raras excepciones, las combinaciones de fármacos anticoagulantes y antiplaquetarios no están indicadas en la prevención secundaria del accidente cerebrovascular. No se recomienda la terapia antiplaquetaria dual a largo plazo; y, a corto plazo, sólo se recomienda para pacientes específicos que incluyen los ictus leves con inicio temprano, ataque isquémico transitorio de elevado riesgo o estenosis intracraneal sintomática grave.
5. La fibrilación auricular es muy común y conlleva un mayor riesgo de sufrir un segundo accidente cerebrovascular isquémico. Si el paciente no presenta contraindicaciones, generalmente se recomienda el tratamiento anticoagulante. Si no se encuentra otra causa de ictus, se debe monitorizar el ritmo cardíaco para buscar fibrilación auricular oculta.
6. Una causa importante y tratable de ictus es la enfermedad de la arteria carótida extracraneal. En pacientes que presenten estenosis grave ipsilateral a un accidente cerebrovascular no incapacitante o a un ataque



isquémico transitorio son candidatos para una intervención (colocación de stent o endarterectomía carotídea) la estenosis debe corregirse con relativa rapidez después del evento.

7. En los pacientes que presentan estenosis intracraneal grave, en escenario de ictus o accidente isquémico transitorio, no se recomienda recibir angioplastia y colocación de stents como primera línea de tratamiento para prevenir recurrencias. Se debe optar por el tratamiento intensivo de los factores de riesgo y uso a corto plazo de terapia antiplaquetaria dual.
8. En los últimos años se llevaron a cabo varias investigaciones que analizan la prevención secundaria de ictus del cierre del agujero oval permeable, por lo que actualmente se recomienda cerrarlo de forma percutánea, de acuerdo a varios criterios.
9. En los pacientes que presentan accidente cerebrovascular embólico con origen incierto no se recomienda el tratamiento empírico con anticoagulantes o ticagrelor, porque no ha demostrado ningún beneficio. (AHA/ASA, 2021)

Se ha evidenciado que los agonistas del receptor del péptido 1 (AR GLP-1) pueden disminuir el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular isquémico en adultos diabéticos debido a que los AR GLP-1 logran cruzar la barrera hematoencefálica y activan los receptores GLP-1 en el cerebro para disminuir el estrés oxidativo, reducir la inflamación, brindar mayor estabilidad de la placa y control de la función endotelial, además combaten los factores de riesgo principales de esta como la dislipidemia y la hiperglucemia, así lo médicos de atención primaria serán pionistas para prevenir ACV isquémicos, haciendo énfasis en la importancia del tratamiento no farmacológico en el paciente. (Anderson, Butler, & Alexandrov, 2023)

### **2.2.2 Diabetes Mellitus Tipo 2**

Es una enfermedad metabólica crónica, centrada en:

1. Trastorno insulino-resistente en el musculo y tejido adiposo,
2. Secreción deficiente de la insulina
3. Mayor producción de glucosa por parte del hígado.



Estos mecanismos conducen a una agrupación de trastornos metabólicos dando lugar a una hiperglicemia crónica.

La American Diabetes Association (ADA) la describe como “condición médica en la que las células del cuerpo no responden bien a la hormona insulina”. (American Diabetes Association (ADA), 2022)

La hiperglicemia causa dificultades con el paso del tiempo, como el deterioro y deficiencia de varios órganos, siendo los más comunes los ojos, riñones, corazón y vasos sanguíneos.

Actualmente constituye uno de los problemas más importantes en la salud debido a la cantidad de personas afectadas, principalmente por el costo del tratamiento, discapacidad, muerte prematura y las consecuencias de las complicaciones a largo plazo.

### **2.2.2.1 Epidemiología**

La prevalencia de la diabetes aumenta rápidamente en los países de ingresos bajos y medianos, Según la OMS (2023) “El número de personas con diabetes pasó de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014”. Entre 2000 y 2009, las tasas de mortalidad aumentaron en un 3%, según las diabetes normalizadas por edades. (OMS, 2023)

En cuanto a la incidencia y prevalencia mundial, la Federación Internacional de Diabetes en el año 2021 indica que hubo 537 millones de adultos viviendo con diabetes, es decir, 1 de cada 10 personas, se estima que para el año 2045 aumentaran a 783 millones. En Ecuador, se estimó que en el año 2021 hubo 526.700 personas con diabetes, estimando que en el 2045 habrá 838.000 millones de personas con la enfermedad. Con estos mismos datos, en el 2021 ha habido 6.7 millones de muertes por diabetes en el mundo, en el Ecuador en el año 2021 le corresponden 3.970 muertes atribuibles a diabetes, teniendo una significativa reducción para el año 2011 con 5.216 defunciones. (FID, 2022)

Según la INEC en el año 2022 la Diabetes Mellitus Tipo 2 fue considerada la sexta causa de mortalidad más frecuente en Ecuador, con aproximadamente 2322 defunciones que representa un 2.6 %, siendo la provincia de Guayas la que más casos de defunciones ha presentado (898 que representa el 28.7%),



seguido de Manabí (340 casos de defunciones que representa 9.8%). (INEC, 2022)

### **2.2.2.2 Manifestaciones clínicas**

La Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM-2) normalmente se desarrolla en personas que desarrollan una cierta tolerancia a la glucosa normal, cerca del 80% de estas personas tienen exceso de peso.

Puede presentarse de forma asintomática y cuando hay síntomas normalmente son polidipsia, polifagia, poliuria y pérdida de peso. Este grupo de personas suelen tener infecciones a repetición, ya sea de las vías urinarias, digestivas, dermatológicas, entre otras.

En las fases previas al diagnóstico, habrá un hiperinsulinismo endógeno gracias a esta tolerancia, presentando manifestaciones clínicas específicas como el síndrome de ovario poliquístico o la hipoglicemia posprandial idiopática, además de promover acciones proateroescleróticas y procoagulantes. (Gómez-Peralta, Abreua, Cos, & Gómez-Huelgas, 2020)

Suelen haber síntomas inespecíficos para la Diabetes como vértigo, dificultad visual, astenia, disfunción eréctil o calambre.

### **2.2.2.3 Diagnóstico**

Se realiza el diagnóstico de DM-2 cuando la glucosa plasmática en ayunas es mayor o igual a 126 mg/dl, igualmente mediante la prueba de tolerancia oral a la glucosa siendo mayor o igual a 200 mg/dl, o cuando la hemoglobina glicosilada es mayor o igual a 6.5%.

Según Artasensi y otros (2020): "Cuando los síntomas están presentes, la diabetes se diagnostica cuando la glucosa en sangre es mayor o igual a 200 mg/dl".

El principal riesgo de esta enfermedad es su silencio a comienzo de su curso, que normalmente suele ser largo, dificultando una estimación precisa de las personas que la padecen y considerándose una enfermedad concomitante por tal razón.

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) es la interacción no enzimática entre la glucosa y el grupo aminoterminal de un residuo de valina en la cadena beta



de la hemoglobina, por lo que el porcentaje de esta depende de la exposición de la hemoglobina a la glucosa, haciendo posible determinar aproximadamente la concentración de glucosa que ha tenido el sujeto en los últimos 2 a 3 meses.

**Tabla 3. Criterios para el diagnóstico de Prediabetes y Diabetes**

	Prediabetes	Diabetes
HbA1c	5,4-6,4%	≥6,5%
FPG	100-125 mg/dl	≥126 mg/dl
Glucemia dos horas después de sobrecarga 75 gr	140-149 mg/dl	≥200 mg/dl
Glucemia al azar	-	≥200 mg/dl

Fuente: (ADA, 2023)

Elaborado por: *Elaboración propia a partir de información consultada*

#### **2.2.2.4 Factores de riesgo para Diabetes Mellitus Tipo 2**

1. Personas que presenten índice de masa corporal (IMC)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, edad menor de 45 años y si tienen uno o más de factores como:
  - Circunferencia abdominal  $\geq 80$  cm en mujeres y  $\geq 90$  cm en hombres.
  - Antecedentes familiares de primer y segundo grado diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2.
  - Antecedente obstétrico de diabetes gestacional.
  - Antecedente obstétrico de parto con peso mayor a 4 kg (8,8 libras).
  - Peso al nacer  $\leq 2500$  gramos.
  - Niños de madres que presentaron diabetes gestacional.
  - Hipertensión arterial (HTA)  $\geq 140/90$  mmHg o en tratamiento para la HTA.
  - Triglicéridos mayor a 250 mg/dl (2,82 mmol/L).
  - Colesterol HDL  $< 35$  mg/dl (0,90 mmol/L).
  - Sedentarismo.
  - Adultos con estudios menor a la educación primaria.
  - Presencia de acantosis nigricans.
  - Mujeres con antecedente de síndrome de ovario poliquístico.
2. Edad mayor a 45 años.
3. Diagnóstico de prediabetes.



### **2.2.2.5 Factores de riesgo para un ACV en Diabetes Mellitus Tipo 2**

Hay una relación directa entre la ocurrencia del accidente cerebrovascular y el tiempo que se ha presentado la DM-2, la duración de la enfermedad se considera un factor fundamental ya que promueve el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular.

La diabetes incrementa el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular debido a varios factores, entre ellos:

- Alteración de las células que recubren los vasos sanguíneos (endotelio)
- Inflamación crónica en todos los tejidos
- Aumento de la rigidez de las arterias a edad temprana
- Aumento de grosor de las paredes de los vasos sanguíneos

El control de estos factores de riesgo son indispensables realizarlo al menos una vez al año, para prevenir un evento cerebrovascular, enfermedades coronarias y la enfermedad arterial periférica, debido a que existe una alta prevalencia en la población diabética.

Según el comité de expertos y la guía de la American Diabetes Association, la principal causa es el origen aterosclerótico, presentando factores de riesgo como: "Obesidad/sobrepeso, dislipidemias, hipertensión, tabaquismo, antecedentes familiares y albuminuria". (American Diabetes Association (ADA), 2023)

### **2.2.2.6 Tratamiento Farmacológico**

El tratamiento farmacológico de la DM-2 es variado, teniendo como principal el uso de metformina, el cual es un agente antihiper glucemiante de la familia perteneciente a las biguanidas. Entre todas sus funciones, las más importantes radican en inducir a una menor resistencia de insulina y reduce el aporte de glucosa en sangre.

La metformina se ha asociado a una menor incidencia de ACV en adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2, especialmente en mayores de 60 años, lo confirma un estudio realizado en Chinan en donde se cogió a una muestra de 2625 pacientes con DM-2, habiendo un grupo que usaron metformina, que no usaron metformina y otros que usaron otros antihiper glucemiantes, hicieron el



seguimiento por 4,5 años, dando como resultado que el uso de metformina se asoció con una menor incidencia de ACV isquémico. (Yu, y otros, 2023)

El buen control de glucemia mediante fármacos como la metformina, ayudar a prevenir en gran medida factores de riesgo para el ACV isquémico relacionado con la DM-2, a pesar de que haya mejores antihiper glucemiantes para la Diabetes, este puede tener un factor neuroprotector.

**Tabla 4. Metas terapéuticas de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en paciente con Diabetes Mellitus Tipo 2**

Edad	Duración de la diabetes mellitus tipo 2, presencia de las complicaciones y/o comorbilidades	Meta de HbA1c
< 65 años	Sin complicaciones ni comorbilidades graves	< 7,0 %
	≥ 15 años de evolución, o con complicaciones y comorbilidades graves	< 8,0 %
66-75 años	≤ 15 años de evolución o sin complicaciones y/o comorbilidades graves	< 7,0 %
	> 15 años de evolución o sin complicaciones o presenten comorbilidades graves	< 7,0-8,0 %
	Complicaciones o comorbilidades graves	< 8,5 %
> 75 años N	No se debe abandonar el control de los síntomas de hiperglucemia, independientemente del objetivo de la HbA1c	< 8,5 %

Fuente: (GPC, 2017)

Elaborado por: *Elaboración propia a partir de información consultada*

### 2.2.2.6.1 Tratamiento de primera línea

La metformina es el tratamiento de primera línea para la DM-2, se tiene que empezar con una dosis baja de 500 mg para recibir tolerabilidad a sus efectos secundarios, e ir subiendo la titulación poco a poco hasta llegar a objetivos terapéuticos deseados.

**Tabla 5. Recomendaciones glucémicas en Diabetes Mellitus Tipo 2**

Hb1Ac	<7,0
Glucosa plasmática capilar preprandial	80-130 mg/dl
Pico de glucosa plasmática capilar posprandial	<180 mg/dl

Fuente: (ADA, 2023)

Elaborado por: *Elaboración propia a partir de información consultada*

Una vez ya instaurado el tratamiento tenemos que evaluar las comorbilidades del paciente y su riesgo cardiovascular. Presentan alto riesgo cardiovascular aquellos pacientes que presenten:

1. Enfermedad cardiovascular ya establecida



2. Insuficiencia cardiaca crónica
3. Edad de 40 años o más y riesgo por QR1SK2 mayor al 10%
4. Aparición de uno o más factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión, antecedentes familiares de primer grado con enfermedad cardiovascular prematura, obesidad y dislipidemia) en personas con edad menor de 40 años. (Kojdamanian Favetto, 2022)

En caso de tener un riesgo cardiovascular elevado, se le puede agregar a la metformina de manera secuencial, un inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2).

#### **2.2.2.7 Tratamiento farmacológico de DM-2 para prevención de ACV isquémico**

- Metformina: El estudio UKPDS comparó la metformina con otros tratamientos para la diabetes y encontró que la metformina redujo el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes diabéticos con sobrepeso. Sin embargo, un seguimiento posterior no confirmó esta reducción. Además, se considera que el número de pacientes tratados con metformina fue pequeño. Una revisión Cochrane concluyó que no hay evidencia clara de que la metformina sola reduzca el riesgo de accidente cerebrovascular.

- Sulfonilureas: El estudio ADVANCE encontró que la gliclazida no redujo el riesgo de accidente cerebrovascular no fatal en comparación con placebo. Una revisión Cochrane no encontró evidencia clara de que la combinación de metformina y sulfonilurea sea beneficiosa o perjudicial para prevenir accidentes cerebrovasculares. Sin embargo, un metanálisis encontró que los usuarios de sulfonilurea tienen un mayor riesgo de accidente cerebrovascular en comparación con aquellos que toman otros medicamentos para la diabetes.

- Pioglitazona: Los estudios PROactive y IRIS encontraron que la pioglitazona redujo el riesgo de accidente cerebrovascular y eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes y resistencia a la insulina. Un metanálisis confirmó que la pioglitazona se asocia con un menor riesgo de accidente cerebrovascular recurrente y eventos cardiovasculares importantes en pacientes con diabetes, prediabetes y resistencia a la insulina



- Glinida: El estudio NAVIGATOR encontró que en personas con prediabetes y factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento con nateglinida no tuvo un impacto significativo en el riesgo de ACV, ya sea fatal o no fatal, en comparación con el placebo.- Inhibidores de DPP-4: Los estudios TECOS, SAVOR-TIMI 53 y CARMELINA encontraron que agregar inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (sitagliptina, saxagliptina y linagliptina) a la atención habitual no redujo ni aumentó el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Un metanálisis de 36 ensayos también encontró que no hubo diferencia significativa en el riesgo de accidente cerebrovascular con el uso de estos inhibidores.
- Inhibidores de SGLT-2: Los estudios EMPA-REG OUTCOME, CANVAS y DECLARE-TIMI encontraron que los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT-2), como empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina, no redujeron ni aumentaron significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular. Un metanálisis de estos estudios confirmó que los inhibidores SGLT-2 no tienen efecto sobre el riesgo de accidente cerebrovascular.
- GLP-1RA: Los estudios LEADER, SUSTAIN-6, REWIND, EXSCEL y PIONEER evaluaron el efecto de diferentes medicamentos para la diabetes (liraglutida, semaglutida, dulaglutida, exenatida) en el riesgo de accidente cerebrovascular. Los resultados mostraron que:
  - La semaglutida y la dulaglutida redujeron significativamente el riesgo de ACV.
  - La liraglutida y la exenatida no redujeron significativamente el riesgo de ACV.
  - Un metanálisis encontró que la semaglutida y la dulaglutida fueron las más efectivas para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con alto riesgo cardiovascular. (Lee & Ovbiagele, 2021)

#### **2.2.2.8 Complicaciones**

La DM-2 se asocia a complicaciones micro y macrovasculares, las correspondientes a las microvasculares son la nefropatía, retinopatía diabética y neuropatía, las que engloban las macrovasculares incluyen la enfermedad vascular periférica, infarto de miocardio, ACV e insuficiencia cardiaca congestiva.



### **2.2.2.9 Prevención y cuidados**

El riesgo de padecer diabetes a pesar de los factores de riesgo puede ser reducido manteniendo un estilo de vida saludable, como una dieta sana, actividad física frecuente y mantener un peso corporal saludable. Esto es difícil de establecer en los pacientes, por su mala educación nutricional, falta de comprensión sobre una dieta saludable, falta de motivación, factores emocionales (depresión, estrés, ansiedad) y un estatus socioeconómico bajo.

Como medida preventiva se puede usar la metformina en la prediabetes, en pacientes menos de 60 años, obesos (IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>), que tengan la hemoglobina glicosilada  $\geq 6\%$ , pudiendo reducir significativamente la incidencia de la diabetes, así lo demuestra un estudio multicéntrico en Arabia Saudí (2022), en donde se hizo un estudio de cohorte retrospectivo en tres hospitales de tercer nivel entre enero de 2015 y junio de 2019, con una muestra de 512 pacientes con los criterios de inclusión antes mencionados, demostró una reducción del 53% del riesgo de avanzar a una diabetes establecida. (Alfayez, y otros, 2022)

En personas ya diagnosticadas, el autocontrol de la glucosa en sangre, presión sanguínea y peso corporal es el objetivo, siendo el tratamiento una combinación entre estilo de vida saludable y farmacoterapia, con el objetivo de glicemia en ayunas de 4 – 7 mmol/L y una concentración de HbA1c  $\leq 6.5\%$ . (Federación Internacional de Diabetes (FID), 2019).

En un estudio post hoc, querían ver la relación entre la glucemia en ayunas y su condicionamiento para el accidente cerebrovascular isquémico, incluyeron 535 pacientes con diabetes y 1172 pacientes sin diabetes, donde se observaron resultados similares en pacientes en glucemia basal normal y los pacientes con glucemia basal alta. (Zhang, y otros, 2023) A pesar de que no haya un efecto neuroprotector con ACV isquémico en relación con la glucemia basal baja, no contradice el accionar de tener un buen estilo de vida ayudando a mantener esta glucemia basal baja para evitar complicaciones en un futuro mediante.

### **2.2.3 Péptido similar al glucagón tipo 1**

El GLP-1 es un péptido (constituido por 20 aminoácidos) derivado del gen del glucagón secretado por células enteroendocrinas tipo L en el colon y el íleon,



teniendo una respuesta característica a nutrientes, como la glucosa y los lípidos. Estos péptidos actúan sobre su receptor en múltiples órganos diana aportando beneficios como:

- Aumentar la secreción de insulina previamente estimulada por glucosa
- Disminuir la secreción de glucagón por las células alfa
- Mejorar la sensibilidad a la insulina
- Proporcionar una saciedad rápida con reducción del peso corporal.
- Retrasa el vaciamiento gástrico

Los receptores de GLP-1 pertenece a la familia B de receptores acoplados a la proteína G expresados en el páncreas, tracto gastrointestinal, talamo, tronco cerebral, riñones, hipotálamo, tejido muscular, hipocampo, miocardio y pulmones, además de vasos sanguíneos (células endoteliales) y tejido adiposo. (Cases, 2023)

Tiene un menor riesgo de hipoglicemia, porque la secreción de insulina inducida por el GLP-1 es dependiente de la glucosa.

### **2.2.3.1 Efectos fisiológicos**

Su secreción se encuentra en la circulación hepatoportal debido a la ingestión de carbohidratos, ácidos grasos y aminoácidos. El receptor de esta hormona es el GLP-1R, es un receptor acopado a proteína G que estimula la elevación de concentraciones de AMPc por activación de la adenilato ciclasa. Estos receptores se encuentran en tejidos como páncreas, riñón, intestino, pulmón, cerebro, riñón, corazón y tejido mamario.

Regulación de apetito y retraso del vaciamiento gástrico: actúa a nivel del hipotálamo y del nervio vago, uniéndose a sus receptores, activando las vías de señalización dependientes de la MAPK quinasa y regulando la actividad del canal de Ca<sup>2+</sup>. El GLP-1, producido por el cerebro, se produce principalmente en las neuronas de la región caudal del núcleo del tracto solitario, envía terminaciones nerviosas al núcleo periventricular y estimula la secreción de CRH, contribuyendo al efecto anorexígeno. Al mismo tiempo, afecta la motilidad gastrointestinal actuando sobre el nervio vago, retardando el vaciamiento gástrico aumentando la motilidad pilórica y relajando el estómago.



Regulación del metabolismo de la glucosa: Principalmente desencadena una respuesta neuronal que estimula la liberación de insulina en el páncreas a través de dos vías:

1. Vía indirecta, donde la activación de las neuronas del vago libera acetilcolina, lo que a su vez activa los receptores muscarínicos y moviliza calcio en las células beta pancreáticas.
2. Vía directa, donde el GLP-1 se une a sus receptores en las células beta pancreáticas, potenciando la secreción de insulina y aumentando la producción de proinsulina

El efecto secretagogo de esta hormona es dependiente de la glucosa, a través de los canales de potasio y la subsecuente apertura de los canales de calcio. Esto se logra mediante la unión de GLP-1 con su receptor GLP-1R, que aumenta la concentración de AMPc y activa las proteínas de PKA y EPAC.

Beneficios en el páncreas: promueve la supervivencia y proliferación de las células beta pancreáticas, activando la vía de señalización PI3K/Akt/mTOR y estimulando la expresión de genes clave para la función pancreática.

Inhibe la secreción de glucagón de manera directa e indirecta, ya que se une a su receptor de células alfa pancreáticas. (Carpio Duran, y otros, 2018)

### **2.2.3.2 Farmacocinética de la GLP-1 endógeno**

El GLP-1 es liberado a la circulación sanguínea entre 3 - 5 minutos después de la ingestión de alimentos, este activa sus receptores acoplados a la proteína G conduciendo a un aumento de adenosina monofosfato y calcio intracelular, ejerciendo un efecto positivo al estimular la producción de insulina e inhibir la producción de glucagón.

Una vez en circulación, es degradada e inactivada rápidamente por la enzima dipeptidilpeptidasa (DPP-4), convirtiéndola en una amida biológicamente inactiva incapaz de interactuar con su receptor, por lo que su vida media es de 1 a 2 minutos.

### **2.2.3.3 Agonistas de receptores del péptido similar al glucagón**

Los agonistas de receptores del péptido similar al glucagón (GLP-1RA) realiza las mismas funciones que el GLP-1 endógeno, pero tiene características especiales las cuales le sirven para poder usarse como tratamiento:



- Farmacocinética: Permite a estos péptidos ser más estables y prolongados en el torrente sanguíneo.
- Duración de acción: Hay GLP-1RA de larga duración (7 – 13 días) como liraglutida, exenatida LAR, albiglutida y dulaglutida, también se encuentran las de corta duración (2-5 horas) como exenatida lixisenatida.
- Estructura molecular y tamaño: Tienen modificaciones en su estructura para resistir más tiempo a la degradación por los iDDP-4, además de permitir su administración por vía subcutánea
- Intervalo de dosificación

La duración de acción de los fármacos de una misma clase puede variar debido a cambios estructurales realizados en los agonistas de larga acción. Estos cambios incluyen la unión de la molécula a un espaciador, lo que aumenta su resistencia a la degradación por la enzima DPP-4. Además, el aumento del peso molecular de la molécula reduce su eliminación renal y limita su filtración libre por el glomérulo, lo que prolonga su acción en el cuerpo. (Rico Fontalvo, y otros, 2021)

Los efectos adversos más comunes del tratamiento con GLP-1 RA son relacionados con el sistema gastrointestinal, provocando náuseas, vómitos y diarreas, disminuyendo estos mismos con el tiempo al receptor mayor tolerabilidad. Las menos comunes pero importantes, ya que se asocian con la suspensión del tratamiento son las reacciones de sensibilidad en el sitio de la inyección.

### 2.2.3.4 Clasificación de los GLP-1RA

**Tabla 6. Clasificación de los GLP-1 RA según duración de la acción y su posología**

Acción	Corta			Prolongada		
	Dos veces al día	Una vez al día		Una vez a la semana		
	Exenatida	Lixisenatida	Liraglutida	Exenatida LAR	Albiglutida	Dulaglutida
<b>Posología</b>	5 µg/12 h, al menos 1 mes para mejorar la tolerancia Después puede aumentarse a 10 µg/12 h	Dosis inicial: 10 µg/24 h/14 d Dosis de mantenimiento: 20 µg a partir del 15 día	Dosis inicial: 0,6 mg/24 h por lo menos 1 semana, después 1,2 mg. Puede aumentar a 1,8 mg en 1 semana en varios pacientes	2 mg una vez por semana	30 mg una vez por semana  Se puede aumentar a 50 mg una vez por semana	Monoterapia: 0,75 mg/semana Pacientes ≥ 75 años: 0,75 mg/semana como inicio de dosis
<b>Horario</b>	60 minutos previo a la comida	60 minutos previo a la comida	Cualquier hora del día	Cualquier hora del día		Cualquier hora del día
<b>Olvido de la dosis</b>	Continuar con dosis pautada	Continuar con dosis pautada		Periodo mínimo entre dosis 24 h		Periodo mínimo entre dosis: 82 h

*Fuente:* (Alemán Sánchez, y otros, 2018)

*Elaborado por:* Autores

**Tabla 7. Diferencias entre las familias de GLP-1 RA según características**

Característica	Fármacos	Efecto
<b>Vida corta</b>	exenatida 2 veces al día o lixisenatida	Activación intermitente del receptor beneficiando a la glucemia posprandial
<b>Vida media larga</b>	exenatida semanal, efpeglenatida, liraglutida, semaglutida, albiglutida y dulaglutida	Activación sostenida de los receptores de GLP-1, beneficiando a la glucemia basal
<b>Peso molecular pequeño</b>	exenatida, lixisenatida, liraglutida y semaglutida	Penetran mejor la barrera hematoencefálica, tienen efecto sobre las vías de señales del apetito a nivel central y pérdida de peso
<b>Peso molecular alto</b>	dulaglutida, albiglutida y efpeglenatida	No tienen buena penetración a la barrera hematoencefálica

*Fuente: (Cases, 2023)*

*Elaborado por: Autores*

### **2.2.3.5 Beneficios de los GLP-1RA para prevención de ACV en pacientes con DM-2**

Estudios en animales han demostrado que la exenatida – 4 reducen las lesiones ateroscleróticas y la infiltración de macrófagos en la pared aortica, por medio de diferentes mecanismos:

- Reducción de la íntima-media carotidea
- Reducción de los niveles de metaloproteasa de matriz -2 (MMP2), que participa en la remodelación de la matriz extracelular durante la cicatrización de herias.

La reducción de los niveles de MMP2 mediante el tratamiento con GLP-1RA podría ser un mecanismo clave para prevenir daño vascular en pacientes con DM-2. (Lim, Kim, & Nauck, 2018)

Efecto antiinflamatorio

El tratamiento con GLP-1RA reduce la inflamación en el sistema vascular al disminuir la acumulación de células inflamatorias como monocitos y macrófagos. Además, se ha demostrado que la exendina-4, un GLP-1RA, reduce la expresión de genes inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa y la proteína quimioatrayente de monocitos-1.

### Mejora la función endotelial

Los medicamentos GLP-1RA mejoran la función del endotelio, la capa de células que recubre los vasos sanguíneos. En pacientes con diabetes y enfermedad coronaria, los GLP-1RA mejoraron la capacidad de las arterias para dilatarse en respuesta al flujo sanguíneo. Además, la exendina-4 aumentó la producción de óxido nítrico, un gas que ayuda a relajar los vasos sanguíneos, y redujo la producción de radicales libres que pueden dañar el endotelio. Esto sugiere que los GLP-1RA pueden mejorar la salud de los vasos sanguíneos. (Lim, Kim, & Nauck, 2018)



**Uleam**  
UNIVERSIDAD LAICA  
ELOY ALFARO DE MANABÍ

Facultad de Ciencias de la Salud

*Carrera de Medicina*



## **Capítulo 3: Metodología**

### **3.1 Tipo y diseño del estudio**

El estudio es transversal, retrospectivo y deductivo, mediante el análisis de la revisión sistemática de la literatura de artículos científicos, bibliotecas virtuales accesibles y se incluyeron estudios que evalúan los factores de riesgo para un ACV y el efecto de los Agonistas de GLP-1 para reducir el riesgo de ACV en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2.

### **3.2 Criterios de elegibilidad**

#### - Criterios de inclusión

- Artículos que se hayan publicado en el intervalo de tiempo entre 2019 y 2023.
- Estudios publicados en el idioma inglés o español.
- Estudios de libre acceso.
- Artículos que en su título o resumen incluyeran palabras claves como: Accidente Cerebrovascular (ACV) isquémico o hemorrágico, diabetes mellitus Tipo 2.

#### - Criterios de exclusión

- Documentos que no se encontraran dentro del periodo de tiempo anteriormente establecido.
- Estudios publicados en idiomas diferentes al español o inglés.
- Artículos que no abarquen el tema de investigación.
- Estudios que mencionaban a niños, jóvenes y adolescentes.
- Artículos que precedían de técnicas quirúrgicas para descartar factores de riesgos.

### **3.3 Fuentes de información**

Las fuentes bibliográficas fueron extraídas de las bases de datos correspondiente a: PubMed, Bvsalud, Medline. Se tuvieron en cuenta algunos buscadores bibliográficos como Google Scholar, Scielo, además de tesis, artículos de revistas, guías correspondientes a ADA.



### **3.4 Estrategias de búsqueda de la literatura**

En la realización de la estrategia de búsqueda se utilizó el vocabulario controlado DeCs (Descriptores en Ciencias de la Salud), para agrupar los términos correspondientes a: Diabetes Mellitus Tipo 2, Accidente cerebrovasculares, Factores de riesgo. Estos fueron combinados con los buscados booleanos (AND, OR, NOT). Para garantizar la eficiencia de la búsqueda como la integridad de los estudios expuestos, se limitó la fecha en el periodo comprendido entre 1 enero del 2018 al 12 septiembre del 2013

Expresión de búsqueda: (“Diabetes Mellitus, Type 2” OR “Diabetes Mellitus Estable” OR “Diabetes Mellitus” OR “Resistente a la Cetosis” OR “Diabetes Mellitus de Inicio Adulto” OR “Diabetes Mellitus de Inicio Lento” OR “Diabetes Mellitus de Inicio en la Madurez” OR “Diabetes Mellitus no Insulino-Dependiente” OR “Diabetes Mellitus no Insulinodependiente OR Diabetes Tipo 2”) AND (“Correlaciones de Salud” OR “Factor de Riesgo” OR “Factores de Riesgo Social” OR “Poblaciones en Riesgo” OR “Población en Riesgo” OR “Puntuaciones de Factores de Riesgo” OR “Puntuaciones de Riesgo”) AND (“ACV Agudo” OR “AVC” OR “AVE” OR “Accidente Cerebral Vascular” OR “Accidente Cerebrovascular Agudo” OR “Accidente Vascular Cerebral” OR “Accidente Vascular Encefálico” OR “Accidente Vascular del Cerebro” OR “Accidentes Cerebrovasculares” OR “Apoplejía” OR “Apoplejía Cerebral” OR “Apoplejía Cerebrovascular” OR “Ataque Cerebral” OR “Ataque Cerebrovascular” OR “Ataque Cerebrovascular Agudo” OR “Ictus” OR “Ictus Cerebral”) AND (“GLP-1” OR “GLP-1RA” OR “Agonistas del receptor de GLP-1” OR “Agonistas de receptor del péptido similar al glucagón tipo 1”)

### **3.5 Proceso de selección y recuperación de los estudios que cumplen los criterios**

En el proceso de selección y recuperación de los estudios se tuvieron en cuenta aquellos estudios que se hayan publicado en el intervalo de tiempo entre 2019 y 2023, publicados en el idioma inglés o español, sean de libre acceso, además de contener en su título palabras claves acorde al tema de revisión sistemática.



### **3.6 Valoración crítica de la calidad científica**

Los métodos utilizados para la valoración crítica del presente estudio fue la compilación de documentos científicos obtenida de investigaciones, artículos de revista, estudios y otros trabajos de investigación mediante valoración deductiva. Un número de dos investigadores analizaron la información que cumplían con los criterios de inclusión.

### **3.7 Plan de análisis de los resultados**

Posterior al proceso de recolección y análisis de los documentos científicos referentes al tema de investigación, se estructuró de acuerdo con las variables a estudiar cómo la población de estudio, la evidencia de los resultados y el tipo de estudio.



**Uleam**  
UNIVERSIDAD LAICA  
ELOY ALFARO DE MANABÍ

Facultad de Ciencias de la Salud

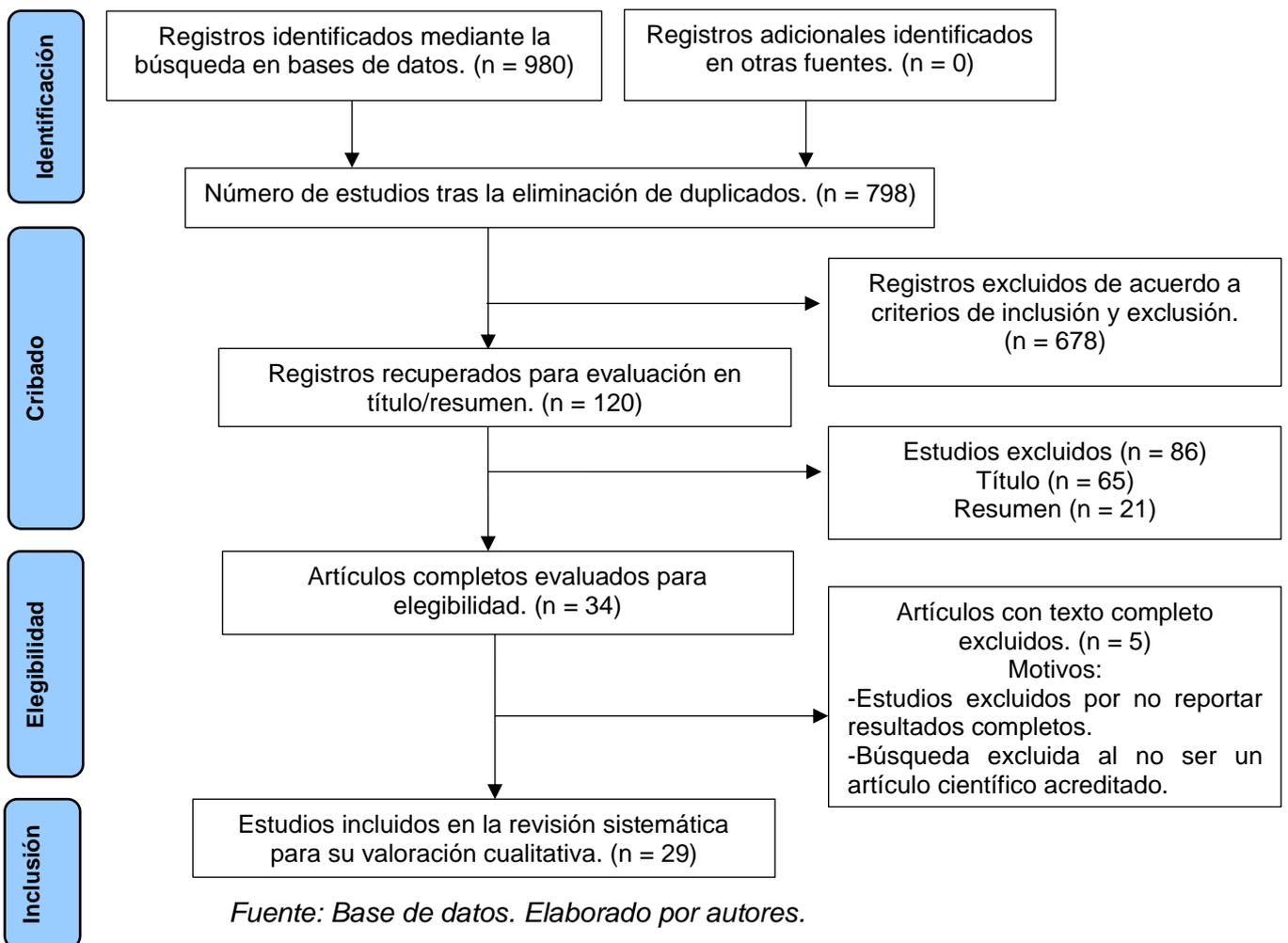
*Carrera de Medicina*

## Capítulo 4: Descripción de resultados

### 4.1. Resultados de estudios individuales

El presente trabajo sigue los lineamientos PRISMA 2020. Se sustenta en diferentes artículos que aportan distintos datos sobre los principales síntomas y manifestaciones clínicas de las dos entidades patológicas. Al ejecutar la primera búsqueda se encontraron 980 artículos, posteriormente en la etapa de selección se eliminaron los artículos duplicados y se descartaron estudios de acuerdo con criterios de inclusión y exclusión, dando como resultado 120 registros recuperados para evaluación en título/resumen. Luego del análisis de los artículos por medio de título/resumen se excluyeron 86 estudios, en consecuencia 34 artículos para evaluar a través de la lectura y finalmente se incluyeron 29 artículos en la presente revisión sistemática.

**Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA**





**Tabla 8. Estudios sobre factores de riesgo asociados a los ACV**

<b>1. Título: Estudio de cohorte retrospectivo sobre factores de riesgo para desarrollar ictus isquémico</b>					
(Sadeq, Baraka, Hamrouni, & Elnour, 2022)		<b>Diseño de investigación</b>	Estudio de cohorte retrospectivo	<b>Base de datos</b>	IBECS
<b>Muestra</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados</b>		<b>Conclusiones</b>	
231 sujetos de emergencia en el Hospital de los Emiratos Árabes Unidos	Diagnosticar ACV dentro de las 24 horas después de la presentación.	La edad media fue 47,5 ±3,2 mayor prevalencia en hombres (60.9%), y 48.1% tenían 65 años. Detectaron siete factores de riesgos predictivos: hipertensión, fibrilación auricular, antecedentes familiares, Diabetes Mellitus, antecedentes de ictus previo, enfermedad de las arterias coronarias.		Detectar estos factores de riesgos predictivos, nos orientan a controlar específicamente aquellos que son modificables para disminuir la incidencia de accidente cerebrovascular	
<b>2. Título: Factores de riesgo asociados a enfermedades cerebrovasculares en mujeres</b>					
(Hierrezuelo Rojas, Carbó Cisnero, & León Guilart, 2022)		<b>Diseño de investigación</b>	Estudio analítico observacional (caso-control)	<b>Base de datos</b>	CUMED / LILACS
<b>Muestra</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados</b>		<b>Conclusiones</b>	
35 pacientes femeninos con ACV (casos) y otro grupo que no presentaba ACV (controles)	Se usó la razón de productos cruzados, el intervalo de confianza, la prueba de Chi <sup>2</sup> y el riesgo atribuible	Factores de riesgos atribuibles: obesidad, hipercolesterolemia, sedentarismo, hábitos nutricionales inadecuados y utilización de métodos anticonceptivos		Todos estos factores de riesgos modificables aumentan la probabilidad de sufrir un accidente cerebrovascular según las mujeres estudiadas.	
<b>3. Título: Prevalencia de accidente cerebrovascular y sus factores de riesgo asociados entre pacientes ingresados en la sala de neurología del hospital universitario de Benin</b>					
(Timothy A & Anwuli, 2022)		<b>Diseño de investigación</b>	Estudio descriptivo retrospectivo	<b>Base de datos</b>	AIM
<b>Muestra</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados</b>		<b>Conclusiones</b>	
2373 pacientes	Encuesta. Los datos se analizaron con IBM SPSS Statistics versión 23	Hombres fueron más afectados (52.9%) Rango de edad más afectado: 70-89 años (47.6%) Comorbilidades comunes: hipertensión y diabetes mellitus.		La prevalencia de ACV en el estudio fue alta, demostrando que tanto la hipertensión como la diabetes son factores de riesgo comunes asociados al ACV.	

4. Título: Incidencia y factores de riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con diabetes tipo 2 entre trabajadores urbanos en Beijing, China				
(WU, y otros, 2022)		<b>Diseño de investigación</b>	Estudio prospectivo	<b>Base de datos</b> WPRIM (Pacífico Occidental)
Muestra	Metodología	Resultados		Conclusiones
185.813 pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2	Seguimiento de los pacientes por 7 años	Se produjo ACV en 10.393 pacientes, ocurriendo en todos los grupos de edad, mayor en hombres que en mujeres, las posibles complicaciones son enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal		La incidencia de ACV en pacientes con diabetes es alto según el estudio, por lo que hay que fortalecer el manejo de los factores de riesgo.
5. Título: Asociación entre obesidad metabólicamente saludable y riesgo de accidente cerebrovascular en adultos mayores de 40 años de la provincia rural de Henan				
(Lian, y otros, 2022)		<b>Diseño de investigación</b>	Análisis post hoc	<b>Base de datos</b> WPRIM (Pacífico Occidental)
Muestra	Metodología	Resultados		Conclusiones
29.129 personas	Análisis post hoc	La mediana de edad fue de 54 años. La incidencia de ACV fue de 3.73% para peso normal metabólicamente sano, 4.61% en obesidad metabólicamente sana, 8.99% de peso normal metabólicamente anormal, 9.38% obesidad metabólicamente anormal		La obesidad metabólicamente saludable, el peso normal metabólicamente anormal y la obesidad metabólicamente anormal son factores de riesgo de accidente cerebrovascular.
6. Título: Factores de riesgo para enfermedad cerebrovascular en el adulto mayor				
(Botero Botero, Pérez Perez, Duque Vasquez, & Quintero Reyes, 2021)		<b>Diseño de investigación</b>	Investigación descriptiva	<b>Base de datos</b> CUMED / LILACS
Muestra	Metodología	Resultados		Conclusiones
37 adultos mayores con historias clínicas y laboratorio	Medir niveles de hemoglobina glicosilada, colesterol total, de baja densidad y alta densidad, triglicéridos.	Los factores de riesgos más relevantes fueron un IMC mayor o igual a 25 (57.7%), hipertensión arterial y no realizar actividad física		Fueron detallados los factores de riesgo más importantes para sufrir un ACV en un adulto mayor, para mejorar la actividad de promoción y prevención.



<b>7. Título: Ictus isquémico, riesgo de recurrencia relacionado a sus factores de riesgo; estudio de correlación en ecuatorianos</b>					
(Martínez Burbano, 2020)		<b>Diseño de investigación</b>	Estudio de casos controles	<b>Base de datos</b>	LILACS
<b>Muestra</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados</b>		<b>Conclusiones</b>	
509 pacientes con ictus isquémico recurrente	Recolección de datos del sistema informático AS400	Los factores de riesgos asociados a ictus fueron edad promedio 71,5 años, género masculino, asociación con hipertensión arterial (OR 2,05); diabetes mellitus (OR 1,52); fibrilación auricular (OR 1,83)		Se pudo demostrar la asociación de tres factores de riesgos importantes para producir ictus recurrentes.	
<b>8. Título: Prevalencia y factores de riesgo del accidente cerebrovascular isquémico en zonas rurales de la provincia de Liaoning</b>					
(TIAN, y otros, 2020)		<b>Diseño de investigación</b>	Estudio observacional	<b>Base de datos</b>	WPRIM (Pacífico Occidental)
<b>Muestra</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados</b>		<b>Conclusiones</b>	
10.926 residentes rurales	Modelos de regresión logística univariados y multivariados	La prevalencia es mayor en los hombres (5,05%) que en mujeres (3,4%). Entre los factores de riesgo antecedentes familiares de accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria, , diabetes mellitus) y sobrepeso / la obesidad		En esta zona rural se sostuvo diferentes factores de riesgo que incidieron para la aparición de ictus isquémico como la diabetes mellitus, sobrepeso/obeso, enfermedad coronaria, género y antecedentes de familiares de ACV.	
<b>9. Título: Una revisión retrospectiva de siete años de ingresos por accidentes cerebrovasculares en la ciudad de Benin, en el sur de Nigeria</b>					
(Kayode-Iyasere & Odiase, 2019)		<b>Diseño de investigación</b>	Estudio retrospectivo	<b>Base de datos</b>	AIM (África)
<b>Muestra</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados</b>		<b>Conclusiones</b>	
419 pacientes con ACV	Analizar frecuencia de ingresos, factores de riesgo, presentación clínica y tipos de ACV	Edad media de 62,4 ± 13,6 años, mayor frecuencia en hombres (53%), los factores de riesgos comunes fueron hipertensión arterial (84%), diabetes mellitus (12,2%).		La hipertensión arterial fue el factor de riesgo más común para ACV en este sector, comparándolo con la diabetes mellitus. Se necesita una mayor atención a estos dos principales factores de riesgo para la prevención de ACV	



<b>10. Título: Variables clínicas y factores de riesgo genético asociados con el resultado agudo del accidente cerebrovascular isquémico: una revisión sistemática</b>					
(Torres-Aguila, y otros, 2019)		<b>Diseño de investigación</b>	Revisión sistemática	<b>Base de datos</b>	WPRIM (Pacífico Occidental)
<b>Resultados</b>			<b>Conclusiones</b>		
Los factores de riesgo asociados fueron diabetes, hipertensión arterial, fibrilación auricular y tratamiento previo con estatinas, los probablemente asociados refieren hiperlipidemia y disfunción renal. Los factores de riesgo no asociados fueron edad, sexo, etnicidad e IMC.			El análisis de los resultados previos es importante para tratar o prevenir el empeoramiento tras el accidentes cerebrovascular		
<b>11. Título: La periodontitis está asociada con el accidente cerebrovascular.</b>					
(Zheng, y otros, 2023)		<b>Diseño de investigación</b>	Análisis estadístico (muestreo complejo)	<b>Base de datos</b>	MEDLINE
<b>Muestra</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados</b>		<b>Conclusiones</b>	
6460 participantes	Datos proporcionados de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición 2009-2014	El 39,9% tenía periodontitis y el 2,1% antecedentes de ACV (p de tendencia =0.018). Ajustando por raza y sexo (p de tendencia = 0,009). Ajustando por factores de riesgo (p de tendencia=0.027).		Hay una gran asociación entre periodontitis y ACV. El riesgo de accidente cerebrovascular en participantes con periodontitis severa y periodontitis moderada fue 2,55 veces y 1,71 veces mayor que aquellos sin periodontitis	
<b>12. Título: Ictus isquémico, riesgo de recurrencia relacionado a sus factores de riesgo; estudio de correlación en ecuatorianos</b>					
(Martínez Burbano, 2020)		<b>Diseño de investigación</b>	Estudio de casos controles	<b>Base de datos</b>	LILACS
<b>Muestra</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados</b>		<b>Conclusiones</b>	
509 pacientes	Datos proporcionados por Unidad técnica de Neurología del Hospital de Especialidades Carlos Marin 2009-2015	Edad promedio 71,5 años, el 57,4%, correspondiente al género masculino. Se demostró una asociación estadística hipertensión arterial OR 2,05; diabetes mellitus OR 1,52; fibrilación auricular 1,83.		Los resultados del estudio pudieron demostrar asociación de riesgo para ACV con tres factores de riesgo modificables.	

**Tabla 9. Estudios sobre los agonistas del receptor GLP-1 reduciendo el riesgo Accidentes Cerebrovasculares**

<b>1. Título: GLP-1RA para la prevención del accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con diabetes tipo 2 sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida</b>					
(Sun Yang, y otros, 2022)		<b>Diseño de investigación</b>	Estudio de cohorte retrospectivo	<b>Base de datos</b>	PUBMED
<b>Muestra</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados</b>		<b>Conclusiones</b>	
6.534 pacientes	Evaluar el efecto del tiempo de exposición a GLP-1 sobre el desarrollo de hospitalización por ACV isquémico	Los pacientes con GLP-1RA por más de 251 días tuvieron un riesgo menor de hospitalización por ACV isquémico que los pacientes sin GLP-1, también con una dosis acumulada más alta de GLP-1RA.		Tratamiento prolongado y dosis más altas de GLP-1RA se asoció con un menor riesgo de hospitalización por ACV isquémico entre los pacientes asiáticos con diabetes tipo 2	
<b>2. Título: Manejo de la hiperglucemia posterior a un accidente cerebrovascular</b>					
(Bladin, y otros, 2023)		<b>Diseño de investigación</b>	Estudio PROBE (prospectivo, aleatorio, abierto, ciego)	<b>Base de datos</b>	MEDLINE
<b>Muestra</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados</b>		<b>Conclusiones</b>	
350 pacientes desde abril del 2016 a junio del 2021	Se comparó la atención estándar con la atención de exenatida en pacientes con accidente cerebrovascular agudo	En el grupo de atención estándar se consiguió obtuvieron 56,7% de mejora $\geq 8$ puntos en la puntuación de la Escala de Accidentes Cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de Salud, mientras que en el otro grupo de exenatida 61.2%. [IC del 95%, 0,79-1,88]; P = 0,38)		La exenatida redujo eventos de hiperglucemia, sin hipoglicemia pero no tuvo un efecto protector neurológico evidente después de los 7 días de Accidente cerebrovascular	
<b>3. Título: Asociación de fármacos hipoglucemiantes con accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios en pacientes de atención primaria con diabetes tipo 2</b>					
(Rathmann & Kostev, 2022)		<b>Diseño de investigación</b>	Estudio de cohorte retrospectivo	<b>Base de datos</b>	MEDLINE
<b>Muestra</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados</b>		<b>Conclusiones</b>	
312.368 personas con DM-2 sin ACV	Utilizar la regresión COX para evaluar la incidencia del ACV y su asociación con fármacos	Tuvieron 16.701 ACV (Incidencia de 9,3%), utilizando la regresión COX para la asociación del fármaco, se estimó que el índice de riesgo para un año de tratamiento con Agonistas de receptores de GLP-1 fue de 0.79 (0.74-0.85)		El tratamiento con agonistas de receptores del GLP-1 puede reducir el riesgo de accidente cerebrovascular no fatal	



4. Título: Efectividad cardiovascular comparativa de los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón versus los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa en pacientes con diabetes tipo 2				
(Dong, y otros, 2022)		<b>Diseño de investigación</b>	Estudio de cohorte	<b>Base de datos</b> MEDLINE
Muestra	Metodología	Resultados		Conclusiones
26.032 pacientes	Calculan el HR y el IC del 95%, utilizando modelos de riesgo proporcionales de Cox	El tratamiento con GLP-1RA tuvo un menor riesgo de ACV en las personas con riesgos cardiovasculares (HR 0.64, IC 95% 0.43-0.97), sin embargo tuvo un mayor riesgo de ACV en enfermedad renal crónica (HR 1,76, IC 95 % 1,06-2,94)		El GLP-1RA ha tenido buenos resultados en la efectividad de reducir el riesgo de ACV, pero tiene una gran variabilidad teniendo en cuenta las comorbilidades de cada paciente.
5. Título: Riesgo de accidente cerebrovascular y retinopatía durante los ensayos de resultados cardiovasculares con agonistas del receptor de GLP-1				
(Wei, y otros, 2022)		<b>Diseño de investigación</b>	Ensayos controlados aleatorios	<b>Base de datos</b> MEDLINE
Muestra	Metodología	Resultados		Conclusiones
60.081 participantes en 8 ensayos	Se utilizó el software RevMan 5.4.1 para calcular el metanálisis	Hubo un menor riesgo total de ACV isquémico [RR = 0,83; IC del 95 % (0,73; 0,95) en aquellos pacientes tratados con GLP-1RA vs placebo, además los GLP-1RA no tienen efecto significativo con los ACV hemorrágicos [RR=0,83, IC 95% (0,57, 1,20), p=0,31].		Los fármacos GLP-1RA en la DM-2 reduce significativamente el riesgo de ACV isquémico, pero no el de ACV hemorrágico.
6. Título: Efectos de la semaglutida sobre los subtipos de accidente cerebrovascular en la diabetes tipo 2				
(Cepa, y otros, 2022)		<b>Diseño de investigación</b>	Análisis Post Hoc	<b>Base de datos</b> MEDLINE
Muestra	Metodología	Resultados		Conclusiones
6480 pacientes	Examinar resultados de los estudios SUSTAIN 6 y PIONEER	La semaglutida redujo el riesgo de ACV vs placebo (0,8 versus 1,1 eventos/100 PYO; índice de riesgo, 0,68 [IC del 95 %, 0,46-1,00]), debido a reducciones importantes en el riesgo de oclusión de vasos pequeños. (0,3 versus 0,7 eventos/100 PYO; índice de riesgo , 0,51 [IC del 95 %, 0,29-0,89])		Gracias a la prevención de la oclusión de pequeños vasos, la semaglutida puede reducir significativamente el riesgo de sufrir un primer ACV.



7. Título: Agonistas del receptor de GLP-1 en la diabetes para la prevención del accidente cerebrovascular				
(Malhotra, y otros, 2020)		<b>Diseño de investigación</b>	Revisión sistemática y metanálisis	<b>Base de datos</b> MEDLINE
Muestra	Metodología	Resultados		Conclusiones
52.251 pacientes	Revisión de 8 ensayos controlados aleatorios sobre pacientes con DM-2 tratados con GLP-1RA	Los GLP-1RA redujeron en un 16% los ACV (OR 0,84; IC del 95 %: 0,75 a 0,93, p = 0,001; I2 = 0%) en comparación con el placebo, además de reducir los eventos cardiovasculares mayores en un 13% (OR 0,87; IC 95% 0,81-0,94, p = 0,0003; I2 = 42%)		Queda en evidencia como los GLP-1RA tienen un beneficio a favor del ACV primario en los pacientes con DM-2
8. Título: El efecto de dulaglutida sobre el accidente cerebrovascular				
(Gerstein, y otros, 2020)		<b>Diseño de investigación</b>	Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado	<b>Base de datos</b> MEDLINE
Muestra	Metodología	Resultados		Conclusiones
9.901 participantes con DM-2 entre el 18 de agosto 2011 y el 14 de agosto de 2013	Asignación aleatoria de medicamento (dulaglutida) y placebo enmascarado. La gravedad del ictus se evalúa mediante la escala de Rankin modificada	El 3.2% de pacientes con dulaglutida y el 4.1% asignados al placebo tuvieron ACV durante el estudio ([HR] 0,76, IC del 95%), reduciendo el ACV isquémico pero sin efecto en cuanto al ACV hemorrágico. El tratamiento no ha tenido algún efecto en el grado de discapacidad.		El tratamiento con GLP-1RA a largo plazo puede reducir el riesgo de ACV isquémico en pacientes con DM-2, pero no se asocian beneficios a la gravedad del ACV.
9. Título: La activación del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) dilata las arteriolas cerebrales, aumenta el flujo sanguíneo cerebral y media en la neuroprotección (pre)condicionamiento remota contra el accidente cerebrovascular isquémico				
(Nizarí, y otros, 2021)		<b>Diseño de investigación</b>	Estudios experimentales	<b>Base de datos</b> MEDLINE
Metodología	Resultados		Conclusiones	
Se usó un modelo de ACV en ratas, el condicionamiento isquémico remoto (RIC) mediante la oclusión de la arteria cerebral media (MCAO), estudiando su efecto con la Exendina-4	El MCAO que duró 90 minutos desarrollo infartos cerebrales en un promedio de 36.5%, el RIC redujo notablemente el tamaño del infarto y la neuroprotección inducida por el RIC se bloque por la actividad sistémica de la Exendina-4		Los beneficios del RIC y de la Exendina-4 son similares en cuanto a su neuroprotección, debido a que los receptores de GLP-1 encontrados en el musculo liso de las arteriolas corticales invierten la vasoconstricción inducida por la isquemia mejorando el flujo cerebral	



10. Título: Protección contra el accidente cerebrovascular con agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón				
(Barkas, Elisaf, & Milionis, 2019)	<b>Diseño de investigación</b>	Revisión sistemática	<b>Base de datos</b>	MEDLINE
<b>Resultados</b>			<b>Conclusiones</b>	
Hubo una reducción del 13% en el riesgo de sufrir un ACV en general utilizando los Agonistas de GLP-1 versus el placebo (HR 0.87;IC95%), en cuanto al ACV no mortal hubo una reducción del 12% y el ACV mortal no tuvo una reducción significativa del 16%.			El tratamiento con agonistas de GLP-1 tiene un efecto positivo sobre el riesgo de sufrir un ACV a largo plazo, por lo que ofrecen además de efectos beneficiosos en la glucemia y neuroprotección.	
11. Título: Agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón como agentes neuroprotectores para el accidente cerebrovascular isquémico				
(Maskery, y otros, 2021)	<b>Diseño de investigación</b>	Revisión sistemática y metanálisis	<b>Base de datos</b>	MEDLINE
<b>Resultados</b>			<b>Conclusiones</b>	
Se evidenció una neuroprotección preclínica con semaglutida y dulaglutida en pacientes normoglucémicos cuando la administración se retrasó hasta 24 horas después de la inducción del ACV, los cuales incluían reducción del volumen de infarto, apoptosis, estrés oxidativo e inflamación en conjunto con el aumento de la neurogénesis, la angiogénesis y el flujo sanguíneo cerebral. Además de reducir la incidencia de ACV en DM-2 (HR 0.61;IC95%).			El tratamiento con GLP-1RA demostró reducir la incidencia de ACV y tener eficacia neuroprotectora preclínica en afecciones neurodegenerativas como las consecuencias de un ACV en la diabetes, ayudando también a reducir el impacto de discapacidad	

**Tabla 10. Beneficios del control glucémico con los Agonistas del receptor GLP1 en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2.**

1. Título: Control glucémico en el mundo real mediante la terapia con GLP-1RA con y sin insulina concurrente en pacientes con diabetes tipo 2				
(Singhal M, 2017)	<b>Diseño de investigación</b>	Estudio de cohorte retrospectivo no controlado.	<b>Base de datos</b>	PUBMED
<b>Muestra</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados</b>	<b>Conclusiones</b>	
5.141 pacientes	Al 42,9% de los pacientes se le recetó insulina antes de comenzar el tratamiento con GLP-1RA y al 21,7% se le administró insulina con un GLP-1RA.	Los resultados primarios fueron el cambio en la hemoglobina A1c (A1c) al año y el logro de A1c <7%, <8% y <9%. Los pacientes sin insulina inicial o que iniciaron simultáneamente insulina y un GLP-1RA tenían más probabilidades de alcanzar A1c <7% en el seguimiento en comparación con los pacientes a	La terapia con GLP-1RA se asoció con mejoras significativas en el control glucémico cuando se usó con o sin insulina, así como con reducciones en el peso y el LDL-C en general.	



		los que se les recetó insulina antes de iniciar el tratamiento con GLP-1RA.	
<b>2. Título: Eficacia y seguridad de los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón en la diabetes tipo 2: una revisión sistemática y un análisis comparativo de tratamientos mixtos</b>			
(Htike, 2017)	<b>Diseño de investigación</b>	Revisión sistemática y metanálisis de comparación de tratamientos mixtos.	<b>Base de datos</b>  PUBMED
<b>Muestra</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados</b>	<b>Conclusiones</b>
Un total de 34 ensayos (14 464 participantes)	Revisión de 34 ensayos que compararon un GLP-1RA con placebo.	En comparación con el placebo, todos los GLP-1RA redujeron los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y glucosa plasmática en ayunas (FPG) (las reducciones oscilaron entre -0,55 % y -0,73 mmol/l, respectivamente, para lixisenatida hasta -1,21 % y -1,97 mmol/l). , respectivamente, para dulaglutida).	Los ECA del presente análisis muestran que todos los GLP-1RA mejoran el control glucémico, reducen el peso corporal y aumentan el riesgo de síntomas gastrointestinales adversos en comparación con el placebo.
<b>3. Título: Los adolescentes con obesidad tratados con exenatida mantienen el GLP-1 endógeno, reducen la DPP-4 y mejoran el control glucémico.</b>			
(Stenlid, 2023)	<b>Diseño de investigación</b>	Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, paralelo y controlado.	<b>Base de datos</b>  PUBMED
<b>Muestra</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados</b>	<b>Conclusiones</b>
44 adolescentes con obesidad	Comparó inyecciones subcutáneas una vez a la semana de 2 mg de exenatida de liberación prolongada frente a placebo para el tratamiento de la obesidad pediátrica.	El tratamiento redujo significativamente la DPP-4, la proinsulina y la proporción proinsulina/insulina en ayunas, aumentó los niveles de glicentina pero no afectó los niveles de insulina, péptido C o glucagón durante la OGTT.	Las inyecciones semanales con 2 mg de exenatida mantienen los niveles endógenos de GLP-1 total y reducen los niveles circulantes de DPP-4.
<b>4. Título: Resultados cardiovasculares con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 en pacientes con diabetes tipo 2: un metanálisis</b>			



(Bethel, y otros, 2017)	<b>Diseño de investigación</b>	Revisión sistemática y metaanálisis	<b>Base de datos</b>	PUBMED
<b>Metodología</b>	<b>Resultados</b>		<b>Conclusiones</b>	
Análisis de 12 artículos donde se encontraron ensayos clínicos que compararon la seguridad y eficacia de los agonistas del receptor GLP-1 frente a un placebo en adultos mayores de 18.	En comparación con el placebo, el uso de agonistas del receptor de GLP-1 redujo en un 10% el riesgo relativo de sufrir un evento cardiovascular adverso mayor de tres componentes, que incluye mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebro.		Los estudios demuestran la seguridad cardiovascular de los agonistas del receptor de GLP-1 en todos los ensayos analizados y sugieren que estos fármacos pueden disminuir los eventos cardiovasculares y la mortalidad cardiovascular.	
<b>5. Título: Efectos de los agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 como tratamiento en pacientes con obesidad y diabetes mellitus tipo 2</b>				
(Wilding, y otros, 2022)	<b>Diseño de investigación</b>	Revisión sistemática	<b>Base de datos</b>	Scielo
<b>Metodología</b>	<b>Resultados</b>		<b>Conclusiones</b>	
Se realizó una revisión sistemática de estudios que evaluaron los efectos del tratamiento con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) en personas mayores de 12 años con obesidad y diabetes tipo 2. Los resultados se analizaron mediante una síntesis narrativa detallada y estructurada.	Los resultados indican que el uso de GLP-1 produce una reducción importante del peso corporal (-7,0 % frente a -2 %) y de los valores de hemoglobina glucosilada (HbA1c) (-0,40 % frente a -0,10 %) en comparación con el grupo placebo.		De acuerdo a los datos revisados concluyen que los GLP-1 son efectivos en el manejo de la diabetes y la obesidad, ayudando a la disminución del peso corporal y valores de glucosa en sangre.	
<b>6. Título: Agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón: una terapia para el manejo de la diabetes</b>				
(Rojas-Henao & Granados-Vega, 2018)	<b>Diseño de investigación</b>	Revisión sistemática	<b>Base de datos</b>	LILACS
<b>Resultados</b>		<b>Conclusiones</b>		
Los agonistas del receptor GLP-1 son fármacos que participan en la estabilidad glucémica, inducen la disminución de peso y reducen el riesgo de hipoglucemia. Se ha demostrado eficacia en el tratamiento de la hipoglucemia en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.		Los agonistas del receptor GLP-1 se incluyen en el tratamiento de la Diabetes Mellitus y se ha demostrado su beneficio en el balance del metabolismo, la pérdida de peso y de la hemoglobina glucosilada.		



## **4.2. Descripción de los resultados según los objetivos**

### **4.2.1 Resultados del objetivo específico 1: Analizar cuáles son los factores de riesgo asociados a los accidentes cerebrovasculares.**

Diversos estudios, análisis de casos clínicos y otras fuentes de información revelan que los factores de riesgo modificables más usuales asociados a los accidentes cerebrovasculares incluyen la obesidad, el sedentarismo, mal hábito alimenticio e hipercolesterolemia; todos estos factores comparten características en común, que tienen evolución progresiva, lo que favorece el deterioro sostenido de la salud cardiovascular.

En el estudio (Hierrezuelo Rojas, Carbó Cisnero, & León Guilart, 2022) menciona que los factores no modificables asociados a los accidentes cerebrovasculares son la DM2, la hipertensión arterial, las cardiopatías, ACV anteriores, color de piel, factores genéticos, entre otros; todos estos factores requieren un control estricto y distintas estrategias para reducir el daño e incrementar el beneficio de la prevención primaria del accidente cerebrovascular.

### **4.2.2 Resultados del objetivo específico 2: Establecer cuáles son los efectos protectores de los Agonistas del receptor GLP1 contra los accidentes cerebrovasculares.**

De acuerdo a los datos obtenidos de las investigaciones se establece que los agonistas del receptor GLP-1 son fármacos altamente eficaces en la reducción de los niveles de glucosa, tienen efectos neuro-protectores que le otorgan la capacidad de disminuir eventos de infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular. Gracias a estos mecanismos, los agonistas del receptor GLP-1 no solo contribuyen en el control metabólico, sino que también tienen una función clave en la prevención de complicaciones vasculares, potenciando su utilidad terapéutica en la atención integral de pacientes con alto riesgo cardiovascular.

El estudio (Barkas, Elisaf, & Millionis, 2019) revela los efectos eficaces y seguros de los agonistas del receptor GLP-1, ya que existe una elevada incidencia de accidentes cerebrovasculares isquémicos en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y su uso demostró una disminución importante del 13% en el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular.



#### **4.2.3 Resultados del objetivo específico 3: Especificar los beneficios del control glucémico con los Agonistas del receptor GLP1 en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2.**

Al contrastar la información recopilada en diversos estudios, se demuestra que los agonistas del receptor GLP-1 solo logran un control efectivo de la glucemia, también tienen un gran potencial para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, estos fármacos han demostrado relación riesgo beneficio en los tratamientos personalizados, permite alcanzar un alto grado de eficacia y seguridad en el tratamiento.

Según (Mejía-Zambrano, 2022) indica que los agonistas del receptor GLP-1 han demostrado ser efectivos en la disminución del peso corporal y en la reducción de los niveles de glucosa en sangre en personas con sobrepeso con o sin diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, además, ejercen efectos directos sobre el sistema nervioso central, la activación de los receptores GLP-1 regula el apetito y modula el hábito alimentario.

#### **4.2.4 Resultado global del proyecto según el objetivo general: Identificar los beneficios de los Agonistas del receptor GLP1 en la reducción de riesgo de Accidente Cerebrovascular en adultos diagnosticados con Diabetes Mellitus Tipo 2.**

Luego de una investigación exhaustiva se identificó que la activación de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) produce múltiples efectos beneficiosos en el organismo, como el aumento de la secreción de insulina cuando los niveles de glucosa son elevados, la reducción de la liberación de glucagón por las células alfa pancreáticas y mejora la sensibilidad a la insulina, favoreciendo un mejor control glucémico con bajo riesgo de hipoglucemia.

Una característica destacable del GLP-1 es que presenta un bajo riesgo de inducir hipoglucemia, ya que su efecto sobre la secreción de insulina es dependiente de la concentración de glucosa en sangre, evitando descensos peligrosos en la concentración de glucosa. (Cases, 2023).



Además, los agonistas GLP-1 no solo tienen ventajas sobre el manejo glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, sino también ofrecen beneficios cardiovasculares a través de la disminución de la inflamación del sistema vascular al reducir la acumulación de células inflamatorias, y de esta manera mejorar la función endotelial. Por lo tanto, la prevención del accidente cerebrovascular debe considerarse una parte clave dentro del manejo clínico de la diabetes tipo 2 como parte de las estrategias preventivas.



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

En adultos diagnosticados con DM-2, dentro de todas las complicaciones micro y macrovasculares, el ACV es unas de las principales causas de discapacidad, siendo más comunes los ACV isquémicos, producto de insuficiencia de flujo sanguíneo al cerebro por múltiples causas, como la aterosclerosis, el cual los fármacos como la GLP-1RA pueden ayudar a disminuir la formación de la placa, además de otros mecanismos como la disminución de aglutinación de plaquetas sanguíneas reduciendo el riesgo de coagulación.

Los factores de riesgo para desarrollar un ACV en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se han detallado en cada uno de los estudios y demostrados basados en evidencia científica que la DM-2 tiene un papel importante en su fisiopatología, especialmente en los ACV isquémicos, a diferencia de otro factor de riesgo con mayor peso como la hipertensión, pero en este último son más comunes los ACV hemorrágicos por sus mecanismos de daño endotelial. Los demás factores de riesgo que influyen son la edad, obesidad e sobrepeso, fibrilación auricular, e inclusive hay un estudio que menciona la periodontitis demostrando su riesgo para ACV. Desafortunadamente las personas que sobreviven a un ACV, tienen más probabilidades de sufrir otro, por esto la importancia de controlar cada uno de sus factores de riesgo principalmente los modificables y la búsqueda de una mejor alternativa para aumentar la supervivencia de los ACV, mejorando su calidad de vida.

Este proyecto se encamina a evidenciar los beneficios de los GLP-1RA en disminuir el riesgo de ACV en adultos con DM-2 e incluso disminuir la discapacidad con un tratamiento en fase aguda en aquellos con ACV previo como se expone en cada uno de los artículos antes expuesto. Como se menciona existen diferentes tipos de GLP-1RA, según su duración y su peso molecular, en donde los que tienen vida más corta su función ejerce en la glucemia posprandial y de vida larga con su glucemia basal, además que mientras su peso molecular es más pequeño puede atravesar la barrera hematoencefálica y tener efectos sobre el apetito a nivel central. Partiendo de esto los estudios tuvieron conclusiones en común, como su efecto en el ACV isquémico y no en el ACV hemorrágico, teniendo un beneficio de neuroprotección



cuando el tratamiento es a largo plazo, debido a que los receptores de GLP-1 que se encuentran en el músculo liso de las arteriolas corticales pueden invertir la vasoconstricción que se induce por la isquemia mejorando así el flujo sanguíneo, además de sus efectos después de un ACV previo produciendo beneficios al reducir el impacto de la discapacidad por sus efectos en la reducción del volumen del infarto, apoptosis, estrés oxidativo e inflamación por su acción en la neurogénesis, angiogénesis y el mejor flujo sanguíneo cerebral.

Como se evidencia en el artículo de Cepa, W. D. y otros, la semaglutida pudo reducir el riesgo de ACV vs placebo, debido a reducciones importantes en el riesgo de oclusión de vasos pequeños, además del estudio por Gerstein, H. C. y otros, el cual mencionan al dulaglutida como una opción favorable para reducir el riesgo de ACV a largo plazo e paciente con DM-2. Los otros artículos mencionaban los fármacos en general correspondiente a la familia de GLP-1RA en donde mencionan su efecto neuroprotector en frente de un ACV isquémico, mencionando su falta de actividad en ACV hemorrágico.

El estudio de Nizari, y otros, puntualiza el efecto de la exendina-4 directamente sobre el ACV isquémico, reduciendo el tamaño del infarto por sus efectos neuroprotectores al vasodilatar las arterias cerebrales mejorando el flujo, y como lo demuestra en estudio de Maskery, M. P. y otros, tienen puntos positivos al reducir el impacto de discapacidad consecuencia de un ACV en la diabetes, por su reducción de apoptosis, estrés oxidativo e inflamación en conjunto con el aumento de angiogénesis, mejora del flujo sanguíneo y del endotelio vascular, demostrando eficacia neuroprotectora preclínica en afecciones neurodegenerativas ayudando a reducir el impacto de discapacidad calculado con la escala de Rankin modificada.

Por el contrario, estudios de cohorte como el de Dong y otros (2022), manifiestan la importancia de las comorbilidades del paciente para la obtención de beneficios del fármaco, puesto que los GLP-1RA no son efectivos en presencia de enfermedad renal crónica. Además si se compara el GLP-1RA con otras familias de fármacos antihiperglucemiantes, ha demostrado mejores



resultados en cuanto a los beneficios frente a un ACV isquémico, como los SGLT-2 los cuales tienen mayor beneficio cardiovascular y renal.

Para disminuir los factores de riesgo inducidos por la DM-2 para un ACV, además de los efectos neuroprotectores del GLP-1RA tiene que haber eficacia en el control glucémico. Principalmente en la reducción de hemoglobina glicosilada la cual es el valor con mejor pronóstico de glucemia en los últimos meses, reduciendo hasta en un 1.97%, según Htike (2017), en su revisión sistemática y metaanálisis en donde se revisaron 34 ensayos comparando los GLP-1RA con placebos en 14.464 participantes. Por otro lado tienen beneficios en paralelo con la disminución del peso corporal, según Wilding y otros (2022), la cual mediante una revisión sistemática se estudió los efectos de este fármaco vs placebo en personas con obesidad y DM-2, obteniendo una reducción importante del peso corporal hasta de un 7% frente al 2% del placebo.

Actualmente diferentes guías a nivel mundial como las Mejores prácticas canadienses para el ictus de 2020 para la prevención secundaria del ictus, la declaración de consenso de la sociedad española de neurología de 2021 para la prevención del ictus en pacientes con ictus y ACV transitorio, y el grupo de trabajo multidisciplinario de diabetes, enfermedades cardiorrenales y metabólicas, respaldan el uso y beneficio de GLP-1RA para reducir el riesgo de sufrir un ACV en adultos con DM-2.

Según los estudios antes mencionados los fármacos con mayores datos comprobados para la reducción de ACV son la dulaglutida y la semaglutida con una buena adherencia terapéutica con una podología de 1 vez por semana por vía subcutánea, se recomienda su administración en aquellos adultos con DM-2 que tienen factores de riesgo de ACV o que sufrieron un ACV previo, demostrando su beneficio tanto en el tratamiento agudo intrahospitalario como a largo plazo en el ámbito ambulatorio. Por su mecanismo de acción los fármacos pertenecientes a la familia de inhibidores de la DPP4 tienen que suspenderse.



## Capítulo 6: Conclusiones y recomendaciones

### 6.1. Conclusiones

- En el análisis realizado, se interpreta que los mayores factores de riesgos asociados a los ACV en un adulto son hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, sedentarismo y tabaquismo; varios de estos factores de riesgo pueden ser modificados realizando cambios en el estilo de vida de los pacientes, con una alimentación balanceada o acorde a sus necesidades e implementando la actividad física a su vida diaria.
- Los agonistas del receptor GLP-1 han comprobado su eficacia en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2, brindan beneficios significativos en el control de la glucemia, buena adherencia terapéutica y han demostrado su capacidad para la reducción del riesgo de sufrir en ACV isquémico por primera o segunda ocasión, lo cual representa una ventaja para los pacientes con diabetes Mellitus tipo 2. En concreto se ha evidenciado sus efectos neuroprotectores en los fármacos llamados semaglutida y dulaglutida, ejerciendo su efecto de prevención por su mecanismo de acción en el endotelio vascular, mejorando la neuroplasticidad por su reducción de apoptosis celular, estrés oxidativo e inflamación en el área de infarto.
- Los agonistas del receptor GLP-1 son una opción terapéutica segura y adecuada porque son eficaces para el control glucémico en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 debido a que mejoran la secreción de insulina, a la vez reducen la secreción del glucagón, logrando así la estabilización de la glucosa en sangre basal y posprandial, al mismo tiempo modula el apetito y retrasa el vaciado gástrico lo que optimiza la sensibilidad a la insulina, disminuyendo complicaciones metabólicas.



## 6.2. Recomendaciones

Luego de una extensa investigación, basada en un estudio y revisión de la literatura científica, se hacen las siguientes recomendaciones:

- La prevención de un accidente cerebrovascular en pacientes con diabetes requiere un adecuado tratamiento farmacológico, como el uso de agonistas del receptor GLP-1, que ayudan a controlar la glucemia y ofrecen beneficios cardiovasculares adicionales. Esto debe complementarse con cambios sostenidos en el estilo de vida, como una alimentación equilibrada que limite azúcares y grasas no saludables, priorizando alimentos ricos en nutrientes, y la práctica regular de actividad física, que mejora la sensibilidad a la insulina y la salud cardiovascular.
- La diabetes mellitus no debe ser considerada como una enfermedad aislada ya que en muchos casos está asociada con otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, dislipidemia, obesidad y resistencia a la insulina; controlar únicamente los niveles de glucosa no es suficiente para prevenir complicaciones graves ya que estos factores pueden contribuir a la aparición de enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares o insuficiencia renal, por ello el tratamiento de la diabetes debe ser integral abordando no solo la glucemia sino también los otros riesgos asociados que pueden coexistir.
- Los agonistas del receptor GLP-1 brindan seguridad cardiovascular además de reducir el riesgo de eventos adversos importantes, mortalidad cardiovascular y muerte por cualquier causa, lo que les otorga un perfil de riesgo-beneficio positivo que permite adaptar las opciones de tratamiento a las necesidades individuales de cada paciente sin preocupaciones significativas sobre su seguridad.



## Referencias Bibliográficas

- ADA. (2023). Estándares de atención en diabetes. *American Diabetes Association*, 41(1), 4-31. Obtenido de <https://doi.org/10.2337/cd23-as01>
- AHA/ASA. (2021). Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*, 52(7), e364-e467. Obtenido de <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>
- Alemán Sánchez, J. J., Guisasola, F. Á., Martínez, E. A., Menéndez, S. A., Lachica, L. Á., Puente, J. B., . . . Rui, M. A. (2018). *Agonistas del receptor de GLP-1 en la diabetes tipo 2*. semFYC y Fundación redGPS. Obtenido de <https://e-documentossemfyc.es/agonistas-del-receptor-de-glp-1-en-la-diabetes-tipo-2/>
- Alfayez, O., Alsallum, A., Aljabri, A., Almutairi, F., Al-Azzeh, O., Almalki, O., . . . Almohammed, O. (2022). El uso de metformina para la prevención de la diabetes tipo 2: estudio multicéntrico observacional de Arabia Saudita. *Front Public Health*, 10. Obtenido de <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.989072>
- American Diabetes Association (ADA). (28 de Marzo de 2022). *Ada Healt Gmbh*. Obtenido de <https://ada.com/es/conditions/diabetes-mellitus-type-2/>
- American Diabetes Association (ADA). (2023). Standards of Care in Diabetes—2023 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes: A Publication of the American Diabetes Association*. Obtenido de <https://doi.org/10.2337/cd23-as01>
- Anabel Piloto Cruz, Birsy Suarez Rivero, Juan Carlos Echevarría Parlay. (2020). Diagnóstico clínico y tomográfico en la enfermedad cerebrovascular. *Archivos del Hospital Universitario "General Calixto García"*. Obtenido de <https://revcalixto.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/529/556>
- Anderson, J. E., Butler, J., & Alexandrov, A. V. (2023). Reducing Ischemic Stroke in Diabetes: The Role of GLP-1 RAs. *Supplement to The Journal of Family Practice*, 72(6), S55-S56. Obtenido de <https://doi.org/10.12788/jfp.0624>
- Andrei V. Alexandrov, B. K. (2020). *Introducción a los accidentes cerebrovasculares*. Obtenido de Manuales, M. S. D: <https://www.msmanuals.com/es/hogar/enfermedades-cerebrales-medulares-y-nerviosas/accidente-cerebrovascular-ictus/introducci%C3%B3n-a-los-accidentes-cerebrovasculares>
- Barkas, F., Elisaf, M., & Milionis, H. (2019). Protection against stroke with glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*, 26(4), 559-565. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/ene.13905>
- Bethel, M. A., Patel, R. A., Merrill, P., Lokhnygina, Y., Buse, J. B., Mentz, R. J., . . . Zinman. (2017). Resultados cardiovasculares con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 en pacientes con diabetes tipo 2: un metanálisis. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 105-113. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29221659/>
- Bladin, C. F., Wah Cheung, N., Dewey, H. M., Churilov, L., Middleton, S., Thijs, V., . . . Tainen, M. (2023). Manejo de la hiperglucemia posterior a un accidente cerebrovascular:



- resultados del ensayo clínico aleatorizado TEXAIS. *Stroke*, 54(12), 2962-2971. Obtenido de <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.044568>
- Botero Botero, L. M., Pérez Perez, J. M., Duque Vasquez, D. A., & Quintero Reyes, C. A. (2021). Factores de riesgo para enfermedad cerebrovascular en el adulto mayor. *Rev. cuba. med. gen. integr*, 37(3). Obtenido de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252021000300013&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252021000300013&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
- Carpio Duran, A., Duran medina, M., Andrade Valdivieso, M., Espinoza Dunn, M., Rodas Torres, W., Abad Barrera, L., . . . Yagual Villon, O. (2018). Terapia incretinomimetica: evidencia clinica de la eficacia de los agonistas del GLP-1R y sus efectos cardio-protectores. *Revista Latinoamericana de Hipertension*, 14(4), 400-415. Obtenido de [https://www.revhipertension.com/rh\\_4\\_2018/18\\_terapia\\_incretinomimetica.pdf](https://www.revhipertension.com/rh_4_2018/18_terapia_incretinomimetica.pdf)
- 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. *Nefrología*, 43(6), 383-516. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.07.008>
- Cepa, W. D., Frenkel, O., James, M. A., Leiter, L. A., Rasmussen, S., Rothwell, P. M., . . . Hussain, M. (2022). Effects of Semaglutide on Stroke Subtypes in Type 2 Diabetes: Post Hoc Analysis of the Randomized SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Stroke*, 53(9), 2749-2757. Obtenido de <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.037775>
- Choreño-Parra, J. A.-C.-O. (2019). Enfermedad vascular cerebral isquémica: revisión extensa de la bibliografía para el médico de primer contacto. *Medicina interna de México*, 35(1), 61-79. Obtenido de <https://doi.org/10.24245/mim.v35i1.2212>
- Dong, Y.-H., Chang, C.-H., Lin, J.-W., Yang, W.-S., Wu, L.-C., & Toh, S. (2022). Efectividad cardiovascular comparativa de los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón versus los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa en pacientes con diabetes tipo 2. *Diabetes Obesity AND Metabolism*, 24(8), 1623-1637. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/dom.14741>
- Federación Internacional de Diabetes (FID). (2019). ATLAS DE LA DIABETES DE LA FID. *Federación Internacional de Diabetes*. Obtenido de [https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302\\_133352\\_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf](https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf)
- FID. (2022). *Atlas de la diabetes de la FID*. Obtenido de Diabetes en el mundo en 2021: <https://diabetesatlas.org/>
- Fuentes B, A. S.-M. (2021). Prevención de ictus en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 o prediabetes. Recomendaciones del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. *Elsevier*. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.030>
- García Alfonso, C., Martínez Reyes, A., García, V., Ricaurte-Fajardo, A., & Torres, I. &. (2019). Actualización en diagnóstico y tratamiento del ataque cerebrovascular isquémico



- agudo. *Universitas Medica*, 60(3). Obtenido de <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed60-3.actu>
- Gerstein, H. C., Hart, R., Colhoun, H. M., Diaz, R., Lakshmanan, M., Botros, F. T., . . . Conget, I. (2020). The effect of dulaglutide on stroke: an exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 8(2), 106-114. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31924562/>
- Gómez-Peralta, F., Abreu, C., Cos, X., & Gómez-Huelgas, R. (2020). ¿Cuándo empieza la diabetes? Detección e intervención tempranas en diabetes mellitus tipo 2. *Revista Clínica Española*, 220(5), 305-314. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.rce.2019.12.003>
- GPC. (2017). Diabetes Mellitus Tipo 2. Quito: Ministerio de Salud publica. Obtenido de [https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2017/05/Diabetes-mellitus\\_GPC.pdf](https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2017/05/Diabetes-mellitus_GPC.pdf)
- Guambo, V. C. (2020). *Caracterización de pacientes diabéticos con Accidente Cerebrovascular. Hospital Provincial General Docente Riobamba, 2019 - 2020*. Obtenido de <http://dspace.unach.edu.ec/bitstream/51000/7682/1/8.-Vanessa%20Carolina%20Gadvay%20Guambo-MED.pdf>
- Guerrero, F. V. (2022). DIABETES MELLITUS TIPO II ASOCIADO AL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO EN ADULTOS EN EL HOSPITAL LIBORIO PANCHANA. Obtenido de <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/65925>
- Hervás, A. (2005). Factores de riesgo de ictus. Estudio caso-control en una población de la Comunidad Foral de Navarra. Obtenido de [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272005000500003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272005000500003&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
- Hierrezuelo Rojas, N., Carbó Cisnero, Y., & León Guilart, A. (2022). Factores de riesgo asociados a enfermedades cerebrovasculares en mujeres. *Revista Cubana de Medicina*, 61(1). Obtenido de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232022000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232022000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
- Htike, Z. Z. (2017). Eficacia y seguridad de los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón en la diabetes tipo 2: una revisión sistemática y un análisis comparativo de tratamientos mixtos. *Diabetes, obesity & metabolism*, 19(4), 524–536. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/dom.12849>
- INEC. (2022). *Instituto Nacional de Estadística y Censos*. Obtenido de Defunciones generales: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/defunciones-generales/>
- J. Larry Jameson, A. S. (2020). Accidente cerebrovascular. En 2. Harrison Manual de Medicina. Obtenido de <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookId=2943&sectionId=247707611>



- Kayode-Iyasere, E., & Odiase, F. E. (2019). A Seven-Year retrospective review of stroke admissions in Benin-City, Southern Nigeria. *Ann. Health Res*, 5(1), 11-19. Obtenido de <https://doi.org/10.30442/ahr.0501-2-32>
- Kim, B. J., Eun-jae, L., Kwon, S. u., Park, J.-H., Kim, Y.-J., Hong, K.-S., . . . Sohn, S.-I. (2018). Prevention of cardiovascular events in Asian patients with ischaemic stroke at high risk of cerebral haemorrhage (PICASSO): a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*, 18(17), 509-518. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29778364/>
- Kojdamanian Favetto, V. (2022). Guía NICE 2022: actualización en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 en personas adultas. *Evidencia, Actualizacion En La practica Ambulatoria*, 25(2). Obtenido de <https://doi.org/10.51987/evidencia.v25i3.7015>
- Lee, M., & Ovbiagele, B. (2021). Glucemia, fármacos antidiabéticos y riesgo de accidente cerebrovascular. *Medicina de precision y futuro*, 5(1), 13-20. Obtenido de <https://doi.org/10.23838/pfm.2020.00156>
- Lian, H.-C., XIE, X.-K., ZHOU, R.-X., LIN, R., SHI, S.-X., FU, X.-R., . . . ZHAO, Y. (2022). Association between metabolically healthy obesity and incident risk of stroke in adult aged over 40 from rural Henan province. *Chinese Journal of Preventive Medicine*(12), 295-301. Obtenido de <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112150-20211206-01126>
- Lim, S., Kim, K. M., & Nauck, M. (2018). Glucagon-like Peptide-1ReceptorAgonists. *Trends in Endocrinology y Metabolism*, 11. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.01.011>
- Malhotra, K., Katsanos, A. H., Lambadiari, V., Goyal, N., Palaiodimou, L., Kosmidou, M., . . . Tsivgoulis, G. (2020). GLP-1 receptor agonists in diabetes for stroke prevention: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*, 267(7), 2117-2122. Obtenido de <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09813-4>
- Martínez Burbano, B. A. (2020). Ictus isquémico, riesgo de recurrencia relacionado a sus factores de riesgo; estudio de correlación en ecuatorianos. *Cambios rev. méd*, 19(1), 50-55. Obtenido de <https://doi.org/10.36015/cambios.v19.n1.2020.488>
- Maskery, M. P., Holscher, c., Jones, S. P., Precio, C. I., Cepa, W. D., Watkins, C. L., . . . Emsley, H. C. (2021). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as neuroprotective agents for ischemic stroke: a systematic scoping review. *J Cereb Blood Flow Metab*, 41(1), 14-30. Obtenido de <https://doi.org/10.1177/0271678X20952011>
- Mejía-Zambrano, H. (2022). Efectos de los agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 como tratamiento en pacientes con obesidad y diabetes mellitus tipo 2. *Scielo*. Obtenido de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2022000300003](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2022000300003)
- Moura Revueltas-Agüero, E. M.-E. (20 de agosto de 2022). La diabetes mellitus como factor de riesgo cardiovascular. *Scielo. Revista Archivo Médico de Camagüey*. Obtenido de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552022000100050&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552022000100050&lng=es&tlng=es).



- Neira Sanchez, E. R., & Seclen Santisteban, S. (2000). Estudio retrospectivo de la ocurrencia de accidente cerebrovascular en pacientes diabéticos. *Revista Medica Herediana*.  
Obtenido de [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1018-130X2000000200004&lng=es&tlng=en](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2000000200004&lng=es&tlng=en).
- Nizarí, S., Casa, M., Chapman, P., Tribunal, N., Korsak, D., Christie, E. N., . . . Gourine, A. V. (2021). Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor activation dilates cerebral arterioles, increases cerebral blood flow, and mediates remote (pre)conditioning neuroprotection against ischaemic stroke. *Basic Res Cardiol*, *116*(1), 32. Obtenido de <https://doi.org/10.1007/s00395-021-00873-9>
- OMS. (5 de Abril de 2023). *Organizacion Mundial de la Salud*. Obtenido de Diabetes: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- Paromita, R., 1, I. P., & Donnelly, R. (1999). King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*, *48*(5), 643-8. Obtenido de <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x>
- Rathmann, W., & Kostev, K. (2022). Association of glucose-lowering drugs with incident stroke and transient ischaemic attacks in primary care patients with type 2 diabetes: disease analyzer database. *Acta Diabetol.*, *59*(11), 1443-1451. Obtenido de <https://doi.org/10.1007/s00592-022-01943-7>
- Rico Fontalvo, J., Daza Arnedo, R., Raad Sarabia, M., Pajaro Galvis, N., Correa Guerrero, J., Villacob Oviedo, A., . . . Sepulveda, Y. (2021). Glp-1 Receptor Agonists: From their Physiological. *ARCHIVOS DE MEDICINA*, *1*(2:2). Obtenido de <https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/agonistas-del-receptor-glp1-desde-su-efecto-fisiologico-en-el-sistema-incretina-hasta-du-rol-en-enfermedad-renal-diabetica.pdf>
- Rojas-Henao, N. A., & Granados-Vega, E. J. (2018). Agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón: una terapia para el manejo de la diabetes. *Bvsalud.org*, 23-30. Obtenido de <https://doi.org/10.21615/cesmedicina.32.1.3>
- Sadeq, A., Baraka, M. A., Hamrouni, A., & Elnour, A. A. (2022). Retrospective cohort study on risk factors for developing ischemic stroke. *Pharmacy Practice*, *20*(3). Obtenido de <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2022.3.2682>
- Singhal M, U. S.-M. (2017). Control glucémico en el mundo real mediante la terapia con GLP-1RA con y sin insulina concurrente en pacientes con diabetes tipo 2. *Journal of managed care & specialty pharmacy*, *23*(3), 267–275. Obtenido de <https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.16334>
- Stenlid, R. C. (2023). Adolescents with obesity treated with exenatide maintain endogenous GLP-1, reduce DPP-4, and improve glycemic control. *Frontiers in endocrinology*, *14*, 1293093. Obtenido de <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1293093>
- Sun Yang, Y., Chen, H.-H., Ning Huan, C., Y Hsu, C., Chieh Hu, K., & Hung Kao, C. (2022). GLP-1RAs for Ischemic Stroke Prevention in Patients With Type 2 Diabetes Without



- Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Diabetes care*, 45(5), 1184-1192. Obtenido de <https://doi.org/10.2337/dc21-1993>
- TIAN, Y.-M., JING, L., LIN, M., DU, Z., YAN, H., LIU, S., . . . XING., L.-Y. (2020). Prevalence and risk factors of ischemic stroke in rural areas of Liaoning province. *Chinese Journal of Cardiology*(12), 148-153. Obtenido de <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2020.02.011>
- Timothy A, E., & Anwuli, E. (2022). Prevalence of cerebrovascular accident and its associated risk factors among patients admitted into the neurological ward of university of Benin teaching hospital. *Yenagoa Medical Journal*, 4(2). Obtenido de <https://yenagoamedicaljournal.net/wp-content/uploads/2022/06/Prevalence-of-cerebrovascular-accident-and-its-associated-risk-factors-among-patients-admitted-into-the-neurological-ward-of-University-of-Benin-Teaching-Hospital.pdf>
- Torres-Aguila, N.-P., Carrera, C., Muiño, E., Cullell, N., Cárcel-Márquez, J., Gallego-Fabrega, C., . . . Martí-Fàbre, J. (2019). Clinical Variables and Genetic Risk Factors Associated with the Acute Outcome of Ischemic Stroke: A Systematic Review. *Journal of Stroke*, 21(3), 276-289. Obtenido de <https://doi.org/10.5853/jos.2019.01522>
- Wei, J., Yang, B., Wang, R., Ye, H., Wang, Y., Wang, L., & Zhang, X. (2022). Riesgo de accidente cerebrovascular y retinopatía durante los ensayos de resultados cardiovasculares con agonistas del receptor de GLP-1: un metanálisis de ocho ECA. *Frente Endocrinol*, 13. Obtenido de <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1007980>
- Wilding, J. P., Batterham, R. L., Calanna, S., Davies, M., Van Gaal, L. F., Lingvay, I., . . . Kushner, R. F. (2022). Efectos de los agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 como tratamiento en pacientes con obesidad y diabetes mellitus tipo 2. *The New England journal of medicine*, 989-1002. Obtenido de <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4408>
- WU, J.-H., WU, Y.-Q., WU, Y., WANG, Z.-J., WU, T., QIN, X.-Y., . . . HU, Y.-H. (2022). Incidencia y factores de riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con diabetes tipo 2 entre trabajadores urbanos en Beijing, China. *Revista de la Universidad de Pekín (Ciencias de la Salud)*(6), 249-254.
- Yu, H., RT, Y., SY, W., JH, W., MY, W., XY, Q., . . . YH, H. (2023). Metformin use and risk of ischemic stroke in patients with type 2 diabetes: A cohort study. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 55(3), 456-464. Obtenido de <http://xuebao.bjmu.edu.cn/EN/10.19723/j.issn.1671-167X.2023.03.011>
- Zhang, Y.-N., Dai, Y.-J., Cui, Y., Wu, Q., Zhang, N.-N., & Chen, H.-S. (2023). Diabetes, fasting blood glucose and the efficacy of remote ischaemic conditioning: A secondary analysis of the RICAMIS trial. *Diabetes Obesity And Metabolism*, 25(9), 2689-2696. Obtenido de <https://doi.org/10.1111/dom.15156>
- Zheng, X., Li, X., Zhen, J., Xue, D., Hu, J., Cao, Q., . . . Li, C. (2023). La periodontitis está asociada con el accidente cerebrovascular. *J Transl Med*, 21(1). Obtenido de <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04545-1>



**Uleam**  
UNIVERSIDAD LAICA  
ELOY ALFARO DE MANABÍ

Facultad de Ciencias de la Salud

*Carrera de Medicina*