INFORME DEL PROYECTO DE INVESTIGACION PARA

TITULACION DE GRADO DE LAS CARRERAS DE CIENCIAS DE LA SALUD

PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE

MÉDICO CIRUJANO

REVISION SISTEMATICA

LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO EN PACIENTES DIABETICOS DEL AÑO 2021-2022 ENTRE ECUADOR Y ESPAÑA.

AUTOR(ES)

PINCAY REYES DIEGO AGUSTIN

MENOSCAL TUMBACO ISAAC ALBERTO

TUTOR

DR. ZAPORTA MENDOZA JOSE OLMEDO

MANTA - MANABI - ECUADOR

JUNIO 2022

CODIGO TITULACION: FCM -TM -120

- **CERTIFICADO DE TUTOR (PAT-01-F-10)**

CERTIFICACIÓN

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

Haber dirigido y revisado el trabajo de investigación, bajo la autoría de los estudiantes **Pincay Reyes Diego Agustín y Menoscal Tumbaco Isaac Alberto**, legalmente matriculado/a en la carrera de Medicina, período académico 2021-2022, cumpliendo el total de 440 horas, bajo la opción de titulación de "**Eficacia del tratamiento farmacológico en pacientes diabéticos del año 2021-2022 de Ecuador y España**

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, 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, 30 de Junio de 2022.

Lo certifico,

DR. ZAPORTA MENDOZA JOSE OLMEDO
Docente Tutor(a)
Área: Endocrinología

- **CERTIFICADO ANTIPLAGIO URKUND**

Curiginal

Document Information

Analyzed document	2.1 EFICACIA SOBRE NUEVOS TRATAMIENTOS FARMACOLOGICOS DE DIABETESS MELLITUS TIPO II DE ECUADOR Y ESPAÑA (1) (1).docx (D141526140)
Submitted	2022-06-30 19:06:00
Submitted by	JOSE OLMEDO ZAPORTA MENDOZA
Submitter email	jose.zaporta@uleam.edu.ec
Similarity	2%
Analysis address	jose.zaporta.uleam@analysis.urkund.com

Sources included in the report

SA	**SISANH_2018_paper_16.pdf** Document SISANH_2018_paper_16.pdf (D42693057)	1
W	URL: http://www.diabetespractica.com/files/1594801987.sp_11-1.pdf Fetched: 2021-07-16 20:31:25	4
SA	**ESLAVA_VALLS_OB49790_20220401_1204_e009.pdf** Document ESLAVA_VALLS_OB49790_20220401_1204_e009.pdf (D132786959)	3
SA	**TFM FINAL 04 SEP_rev V.docx** Document TFM FINAL 04 SEP_rev V.docx (D65285557)	1
SA	**investigacion bioquimica.docx** Document investigacion bioquimica.docx (D41758746)	1
SA	**león_arroyo_d_TFG.pdf.pdf** Document león_arroyo_d_TFG.pdf.pdf (D137650738)	1
SA	**Moreno_Oliver.pdf** Document Moreno_Oliver.pdf (D74064711)	1

Entire Document

INFORME DEL PROYECTO DE INVESTIGACION PARA TITULACION DE GRADO Comment1 DE LAS CARRERAS DE CIENCIAS DE LA SALUD PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO
EFICACIA SOBRE EL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO EN PACIENTES DIABETICOS DE ECUADOR Y ESPAÑA.
AUTOR(ES) PINCAY REYES DIEGO AGUSTIN MENOSCAL TUMBACO ISAAC ALBERTO
TUTOR DR JOSE ZAPORTA
MANTA - MANABI - ECUADOR JUNIO 2022 CODIGO TITULACION:
- CERTIFICADO DE TUTOR (PAT-01-F-10)
- CERTIFICADO ANTIPLAGIO URKUND
- - DECLARACION DE AUTORIA DECLARACION DE AUTORIA

- **DECLARACION DE AUTORIA**

Menoscal Tumbaco Isaac Alberto y Pincay Reyes Diego Agustín, estudiantes de la Facultad de Ciencias Médicas de la Carrera de Medicina de la Universidad Laica “Eloy Alfaro de Manabí”, libre y voluntariamente declaramos responsabilidad y autonomía del contenido del presente trabajo titulado “Revisión sistemática de eficacia del tratamiento farmacológico en pacientes diabéticos del año 2021- 2022”.

Nos corresponde exclusivamente y la propiedad intelectual de la misma pertenece a la Universidad Laica “Eloy Alfaro de Manabí”

Firmado electrónicamente por:
ISAAC ALBERTO MENOSCAL TUMBACO

Firmado electrónicamente por:
DIEGO AGUSTIN PINCAY REYES

Menoscal Tumbaco Isaac Alberto
1724525124

Pincay Reyes Diego Agustín
1311460271

- **DEDICATORIA**

DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado a Dios por habernos puesto en el camino de ayudar y servir al resto de la población, darnos la fuerza para seguir adelante, a pesar de las adversidades que se presentaron no desfallecer nunca.

A nuestros padres por ser y pilar fundamental de nuestras carreras, porque siempre nos apoyaron y nos impulsaron diariamente a superarnos y ser mejor cada día, nunca rendirnos y vencer cualquier adversidad que se presente.

A nuestros docentes quienes con amor y bondad siempre impartieron los mejores conocimientos y enseñanzas y forman profesionales de valores éticos y morales con el paso de los años.

A nuestra querida Universidad de la quien hemos formado parte durante varios años y por quien llevaremos siempre en alto el título de medicina

- **RESUMEN**
-

Palabras claves: diabetes – tratamiento – isglt2 – arglp1

Introducción: la OMS estima que 1 – 11 habitantes en el mundo tienen diabetes para el 2030 la FID estima que 578 millones de personas padecerán de esta patología, en este contexto la ADA en su reporte del 2021 estima que el 85% de estos pacientes son de Tipo II. Se estima que solo un tercio de los pacientes alcanza rangos esperados de tratamientos con las terapias tradicionales. Por este motivo en su última actualización da mayor protagonismo a los denominados nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes tales como los iDDP-4, los iSGLT-2, los aGLP-1. Por lo que esta revisión se basara en estudiar la eficacia del uso de estos fármacos para poder determinar la efectividad de la misa

Resultados: Se realizo una búsqueda dirigida a artículos y publicaciones de revistas médicas de interés como Pubmet, Scielo, Elsiever, Dayanet obteniéndose n=385; para responder la interrogante de esta revisión de cuales luego de criterios de inclusión y exclusión se obtuvieron n=24 artículos elegibles de los que se tomó n=20 para la síntesis de esta información.

Conclusiones: Una vez analizada y clasificada la información se pudo determinar que existe una notable diferencia en el uso de estos fármacos algunos de los cuales presentaron mayor disminución de la HbA1 (-1,0%) con el uso de iGLP1 con respecto a terapias de con Sulfonilureas o placebo, inclusive se encontró una un aumento de la misma en algunos casos. Varios estudios demostraron una disminución ponderal mayor de cerca (-2,5 %) con el uso de arGLP2 en comparación a tratamiento con uso de sulfonilureas o placebo, menor frecuencia de hipoglicemias y una reducción significativa de PAS. Existen algunas limitantes para el uso de estos nuevos fármacos como el costo, la vía de administración , los arSGLT2 presentan mayor frecuencia de IVU, sed, poliuria.

A pesar de la notable diferencia en cuanto a la eficacia la ADA recomienda un tratamiento personalizado de los pacientes según sus requerimientos y necesidades terapéuticas, por lo que se debe tener en consideración el uso de estos fármacos ya sea como monoterapia o combinación con otros compuestos.

- **INDICE DEL CONTENIDO**

Contenido

INFORME DEL PROYECTO DE INVESTIGACION PARA TITULACION DE GRADO DE LAS CARRERAS DE CIENCIAS DE LA SALUD 1

REVISION SISTEMATICA 1

- **CERTIFICADO DE TUTOR (PAT-01-F-10)** 2
- **CERTIFICADO ANTIPLAGIO URKUND** 3
- **DECLARACION DE AUTORIA** 4
- **DEDICATORIA** 5

DEDICATORIA 5

- **RESUMEN** 6
- **INDICE DEL CONTENIDO** 7

Título del Proyecto 8

CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN 9

1.1 Planteamiento del Problema 9

1.2 JUSTIFICACION 11

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION 13

CAPITULO 2: FUNDAMENTACION TEORICA 14

DIABETES MELLITUS 14

CAPITULO 3: METODOLOGIA 20

3.2 UNIVERSO DE ESTUDIO Y MUESTRA 20

Técnica 21

3.5. ASPECTOS ÉTICOS 21

3.6. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS 22

CAPITULO 4 DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS 22

4.1. DESCRIPCIÓN DEL CONTEXTO DE LA INVESTIGACIÓN 22

4.3. DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS SEGÚN LOS OBJETIVOS 23

CAPITULO 5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS 29

CAPITULO 6 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 33

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 36

Título del Proyecto

LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO EN PACIENTES DIABETICOS DEL AÑO 2021-2022 ENTRE ECUADOR Y ESPAÑA.

CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1 Planteamiento del Problema

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un trastorno metabólico crónico con una prevalencia creciente en todo el mundo. La IDF (International Diabetes Federation) calcula que hoy en día el 9.3% de los adultos de entre 20 y 79 años (463 millones de personas) viven con diabetes. Se estima que en el 2030 esta cifra será de 578 millones de adultos y de 700 millones en 2045. Según proyecciones de la OMS, la diabetes será la séptima causa de mortalidad en 2030.

La OMS la define como ¨una enfermedad crónica, que por lo general aparece cuando el páncreas no produce suficiente insulina para metabolizar glucosa en el organismo. A pesar de los recientes avances que han ampliado las opciones terapéuticas disponibles, lograr y mantener el control de los niveles de glucosa en sangre en pacientes con DM2 sigue siendo un gran desafío para los médicos. Para evitar o retrasar la aparición de las complicaciones micro y macrovasculares.

En España, se estimó en 2016 que la prevalencia total de DM en adultos ajustados por edad y sexo en una muestra representativa de la población fue de 13.8%, de los cuales aproximadamente la mitad (6.0%) tenía diabetes no diagnosticada y, considerando la población española, el número de pacientes con diabetes diagnosticada (tratada o no tratada con medicamentos) pudo estimarse en más de 3.6 millones de personas.

En Ecuador se ha observado que las personas que padecen de diabetes tipo 2 y obesidad, tienen un bajo o nulo control de los niveles de azúcar en sangre, además de que su alimentación es con altos contenidos de carbohidratos, grasas y azucares, además de la falta de concientización y control por parte de los gobiernos locales de la gravedad de la diabetes.

En la actualidad se calcula que alrededor del 85% de los diabéticos son de Tipo II, en este contexto es alarmante a considerar de forma global que solo un tercio de la población en tratamiento logra alcanzar las metas planteadas en el control metabólico. (ASSOCIATION, 2021)

Una de las limitantes se debe a la eficacia y adherencias a los tratamientos farmacológicos. Por más de 60 años se dispuso solo de tres grupos farmacológicos para el tratamiento de la diabetes mellitus (DM): la insulina, la metformina y las sulfonilureas. Sin embargo, en los últimos años y como consecuencia de los avances en el conocimiento de la patogenia de la DM2 se han desarrollado nuevos fármacos con novedosos mecanismos de acción y con diferentes perfiles de seguridad, entre ellos los compuestos con efecto incretina y los glucosúricos que actúan en los trastornos a nivel intestinal y renal presentes en la DM2. En esta revisión se analizarán los nuevos fármacos con efecto incretina, los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR-GLP1) e inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP-4), y los inhibidores de los cotransportadores sodio-glucosa tipo 2 (ISLGT2) que aumentan la excreción renal de glucosa.

1.2 JUSTIFICACION

Según la OMS 1 de cada 11 habitantes en el mundo padece de diabetes mellitus tipo 2, esta enfermedad es producida particularmente por el alto consumo de comidas ricas en grasas y carbohidratos además por una vida sedentaria con falta de actividad física por parte de las personas, a pesar de que la diabetes tipo 2 se puede controlar con una dieta balanceada y ejercicios físicos, también puede controlarse con medicamentos, el principal medicamento de primera elección para tratar pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y con sobrepeso es la metformina que puede disminuir los niveles de glucosa en sangre. (Salud, 2019).

Un estudio realizado en Madrid, España reafirma que la metformina sigue siendo el principal fármaco para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en pacientes con un sobrepeso, esto debido a que casi la mayoría de pacientes diabéticos y con obesidad que formaron parte del estudio padecían de una resistencia insulínica, debido al déficit de producción de insulina en su organismo.(CLINIC, 2021). A pesar de estas publicaciones y que las guías de práctica clínica posicionan a la BIGUANIDAS como la METFORMINA como el tratamiento de primera línea para la diabetes mellitus. En base a las recomendaciones del consenso de la American Diabetes Association/ European Association for the Study of Diabetes “Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, del 2018” y su actualización reciente del 2019 con el objetivo de plantear un tratamiento centrado en el paciente.

Se mantiene la METFORMINA como terapia de inicio (A), pero se pueden considerar fármacos adicionales y/o alternativos en circunstancias especiales, como en individuos con un riesgo establecido o aumentado de complicaciones CV o renales.

Cuando fracase la METFORMINA en monoterapia tras tres meses de tratamiento la elección de la medicación de segunda línea se basa en las características clínicas y preferencias del paciente. Para ello pueden utilizarse otras familias farmacológicas como las sulfonilureas (SU), las glitazonas (GTZ) que se encuentran disponibles en el mercado hace algunas décadas y los denominados nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes tales como los iDDP-4, los iSGLT-2, los aGLP-1 basal varios estudios como los (Prietoa, 2014) donde se analizó la seguridad de inhibidores de la dipeptidilpeptidasa4 (DPP-4) acerca de su cualidad cardio protectora o (Beltrán, 2019) donde destaca los beneficios tales como la ausencia de hipoglicemias, prevención cardiovascular y reducción de peso corporal de los inhibidores del cotransportador-2 de sodio y glucosa (iSGLT2) y los análogos del receptor del péptido glucagón-peptid-1 (arGLP1) aumentan los datos sobre los beneficios de los denominados nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II.

Por esta razón la presente revisión científica se basó en el análisis y recopilación de las publicaciones sobre el uso de los denominados nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II.

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

1.3.1 Objetivo General

❖ Analizar las evidencias científicas sobre la eficacia en tratamientos farmacológicos con inhibidores del cotransportador-2 de sodio y glucosa (SGLT2), inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4), análogos del receptor del péptido-glucagón peptid-1 (arGLP1) en pacientes con diagnóstico de diabetes Mellitus tipo II.

1.3.2 Objetivos Específicos

➢ Identificar estudios y publicaciones de relevancia científica en bases de datos ELSIEVER, PUBMED, SCIELO, DIALNET Y GOOGLE ACADEMICO sobre los nuevos tratamientos farmacológico con SGLT2, arGLP1 y DPP4 en pacientes diabéticos.

➢ Describir mediante un listado la eficacia de los fármacos SGLT2, DPP-4 Y arGLP1 para el manejo y control de diabetes mellitus en adultos basados en su eficacia mediante evidencia científica.

➢ Sintetizar las conclusiones de la evidencia disponible en cuanto a la eficacia de los nuevos tratamientos farmacológicos de Diabetes Mellitus.

CAPITULO 2: FUNDAMENTACION TEORICA

DIABETES MELLITUS

DEFINICION

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica caracterizada por hiperglicemia la que resulta de un déficit de la secreción de insulina por el páncreas o la insuficiente acción de esta hormona en los tejidos periféricos, que requiere de forma constante una serie de medidas dietéticas y de ejercicio físico, la toma de medicación y la monitorización de los niveles de glucosa capilar. (Salazar & Alvarado, 2021- 2022)

Es un desorden metabólico de causas múltiples caracterizado por una hiperglicemia crónica asociada a alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, proteínas y grasas se producen como consecuencia de defectos en la excreción de insulina o de su acción o de ambas cosas a la vez.

EPIDEMIOLOGIA

El número de personas con Diabetes Mellitus está aumentando debido al crecimiento de la población, el envejecimiento, la urbanización y el aumento de la prevalencia de la obesidad y la inactividad física. La cuantificación de la prevalencia de la diabetes, así como el conocimiento del número de personas afectadas por la misma, es importante para permitir una planificación racional de la asignación de los recursos. El número de casos de Diabetes Mellitus en el mundo se estima es de 171 millones.

En el Ecuador la diabetes es considerada como la epidemia del siglo, factores como la obesidad y el estilo de vida inadecuada están provocando un aumento en la prevalencia de esta patología considerada como la primera causa de muerte en la población. (Santillan, Alarcón, & Jara, 2021) Las complicaciones preponderantes en nuestro medio son retinopatía, insuficiencia renal y amputación de miembros inferiores

por pie diabético. En la localidad de Cuenca, se ha determinado una prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2 para el año 2014 del 5,5% para la población femenina y de 5,9% para la población masculina.

Sintomatología de diabetes mellitus

A diferencia de la diabetes mellitus tipo 1, la DM2 se desarrolla paulatinamente, y por tanto su sintomatología también. Los síntomas más frecuentes de la diabetes mellitus tipo II son: poliuria, polidipsia, polifagia, visión borrosa, pérdida de peso y cansancio. (CLINIC, 2021)

Diagnostico

El diagnóstico de la diabetes se basa en la determinación de los niveles de glucosa en sangre. Los valores considerados dentro de la normalidad son entre 70 y 100 mg/dL en ayunas y menos de 140 mg/dL después de haber realizado una comida.

Cuando la glucemia tiene unas cifras entre 140 y 199 mg/dL posprandial y entre 100 y 125 mg/dL en ayunas podemos hablar de un estado prediabético. Una persona con prediabetes es aquella que todavía no ha llegado a desarrollar diabetes mellitus tipo 2 pero que tiene mayor riesgo de desarrollarla. Una modificación de los hábitos de vida, junto con la realización de ejercicio y una alimentación equilibrada podrían frenar el desarrollo de la enfermedad. Por otra parte, una persona diabética tendrá unas cifras de glucemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/dL y mayor o igual a 200 mg/dL posprandial. (Salazar & Alvarado, 2021- 2022)

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO.

En base a las recomendaciones del consenso de la American Diabetes Association/ 2018" y su actualización reciente del 2019 con el objetivo de plantear un tratamiento centrado en el paciente.

Se mantiene la METFORMINA como terapia de inicio (A), pero se pueden considerar fármacos adicionales y/o alternativos en circunstancias especiales, como en individuos con un riesgo establecido o aumentado de complicaciones CV o renales.

A continuación, se detalla una tabla recuperada de la guía de ADA sobre los niveles de eficacia de las distintas familias para el tratamiento de la diabetes.

Table 9.1—Drug-specific and patient factors to consider when selecting antihyperglycemic treatment in adults with type 2 diabetes

	Efficacy	Hypoglycemia	Weight change	CV effects		Cost	Oral/SQ	Renal effects		Additional considerations
				ASCVD	CHF			Progression of DKD	Dosing/use considerations*	
Metformin	High	No	Neutral (potential for modest loss)	Potential benefit	Neutral	Low	Oral	Neutral	▪ Contraindicated with eGFR <30	▪ Gastrointestinal side effects common (diarrhea, nausea) ▪ Potential for B12 deficiency
SGLT-2 inhibitors	Intermediate	No	Loss	Benefit: empagliflozin†, canagliflozin	Benefit: empagliflozin†, canagliflozin	High	Oral	Benefit: canagliflozin, empagliflozin	▪ Renal dose adjustment required (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin)	▪ **FDA Black Box:** Risk of amputation (**canagliflozin**) ▪ Risk of bone fractures (canagliflozin) ▪ DKA risk (all agents, rare in T2DM) ▪ Genitourinary infections ▪ Risk of volume depletion, hypotension ▪ ↑LDL cholesterol ▪ Risk of Fournier's gangrene
GLP-1 RAs	High	No	Loss	Neutral: lixisenatide Benefit: liraglutide† > semaglutide > exenatide extended release	Neutral	High	SQ	Benefit: liraglutide	▪ Renal dose adjustment required (exenatide, lixisenatide) ▪ Caution when initiating or increasing dose due to potential risk of acute kidney injury	▪ **FDA Black Box:** Risk of thyroid C-cell tumors (**liraglutide, albiglutide, dulaglutide, exenatide extended release**) ▪ Gastrointestinal side effects common (nausea, vomiting, diarrhea) ▪ Injection site reactions ▪ ?Acute pancreatitis risk
DPP-4 inhibitors	Intermediate	No	Neutral	Neutral	Potential risk: saxagliptin, alogliptin	High	Oral	Neutral	▪ Renal dose adjustment required (sitagliptin, saxagliptin, alogliptin); can be used in renal impairment ▪ No dose adjustment required for linagliptin	▪ Potential risk of acute pancreatitis ▪ Joint pain
Thiazolidinediones	High	No	Gain	Potential benefit: pioglitazone	Increased risk	Low	Oral	Neutral	▪ No dose adjustment required ▪ Generally not recommended in renal impairment due to potential for fluid retention	▪ **FDA Black Box:** Congestive heart failure [**pioglitazone, rosiglitazone**] ▪ Fluid retention (edema; heart failure) ▪ Benefit in NASH ▪ Risk of bone fractures ▪ Bladder cancer (pioglitazone) ▪ ↑LDL cholesterol (rosiglitazone)
Sulfonylureas (2nd generation)	High	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Low	Oral	Neutral	▪ Glyburide: not recommended ▪ Glipizide and glimepiride: initiate conservatively to avoid hypoglycemia	▪ FDA Special Warning on increased risk of cardiovascular mortality based on studies of an older sulfonylurea (tolbutamide)
Insulin — **Human insulin**	Highest	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Low	SQ	Neutral	▪ Lower insulin doses required with a decrease in eGFR; titrate per clinical response	▪ Injection site reactions ▪ Higher risk of hypoglycemia with human insulin (NPH or premixed formulations) vs. analogs
Insulin — **Analogs**						High	SQ			

*For agent-specific dosing recommendations, please refer to the manufacturers' prescribing information. †FDA approved for CVD benefit. CHF, congestive heart failure; CV, cardiovascular; DPP-4, dipeptidyl peptidase 4; DKA, diabetic ketoacidosis; DKD, diabetic kidney disease; GLP-1 RAs, glucagon-like peptide 1 receptor agonists; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; SGLT2, sodium–glucose cotransporter 2; SQ, subcutaneous; T2DM, type 2 diabetes.

Si las biguanidas como la metformina fracasan o se encuentra limitada su acción sobre las metas terapéuticas, la elección terapéutica se realizará en función de los efectos secundarios tales como la hipoglucemia, la ganancia ponderal, el coste económico y siempre contemplando las preferencias del paciente.

En este contexto se explica a mayor detalle sobre los denominados nuevos fármacos para el tratamiento farmacológico en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus de los cuales se basa esta revisión sistemática.

Inhiben la actividad de la enzima DPP-4, aumentando las concentraciones endógenas de hormonas incretinas (glucagon-like peptide-1 [GLP-1

Pueden usarse con seguridad en cualquier estadio de insuficiencia renal crónica. Salvo linagliptina, que se elimina por vía biliar, el resto de inhibidores de la DPP-4 (iDPP-4) requieren ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal moderada o grave, si bien esta es una recomendación por cuestiones farmacocinéticas, no por datos de seguridad. Los iDPP-4 sitagliptina, alogliptina y saxagliptina han demostrado seguridad cardiovascular en ensayos clínicos realizados en pacientes de alto riesgo cardiovascular. (Sanchez, Anibarro, & MAnuel Angel Gargallo, 2022)

El uso de saxagliptina se asoció a un incremento significativo de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, aspecto que no se ha objetivado con el resto de moléculas. Su coste es elevado, aunque inferior al de los inyectables recientemente comercializados. Su seguridad y la comodidad de uso (dosis única diaria o dos veces al día en las presentaciones en combinación con metformina) los han convertido en una de las opciones farmacológicas más utilizadas, especialmente en fases iniciales de la enfermedad, en IR y en ancianos (Salazar & Cordero, 2022 Azogues - Ecuador)

Agonistas del receptor de glucagón y péptido 1 (ArGLP1):

Los arGLP-1 han demostrado en múltiples ensayos clínicos que son efectivos fármacos antidiabéticos en pacientes con DM2, tanto en monoterapia (indicación aún no aprobada en España en el momento actual) como administrados junto a antidiabéticos orales o insulina. (Ibazeta & Alday, 9 de abril del 2021)

Se unen a los receptores del GLP-1, induciendo una disminución en la secreción de glucagón y un aumento en la secreción de insulina, ambos de manera dependiente del nivel de glucemia. Adicionalmente producen enlentecimiento del vaciamiento gástrico y aumentan la saciedad. Pueden conseguir reducciones medias de HbA1c añadidos a

metformina del 0,99%. unido a una pérdida ponderal significativa (media esperada −2,9 kg). (Santillan, Alarcón, & Jara, 2021)

Los agonistas del receptor GLP-1(arGLP-1) no inducen hipoglucemias en monoterapia. Consiguen reducciones de presión arterial sistólica (−3,57 mmHg) y diastólica (−1,38 mmHg).

Así mismo, liraglutida ha demostrado reducir los principales eventos adversos cardiovasculares (ictus e infarto agudo de miocardio) y la mortalidad cardiovascular en pacientes de alto RCV41, mientras que lixisenatida y exenatida semanal han mostrado neutralidad cardiovascular. (Salvador & Andrada, 2018)

El uso de arGLP-1 se ha asociado con un ligero aumento del riesgo de pancreatitis aguda, aunque en los ensayos clínicos no se alcanza la significación estadística por ser poco frecuentes. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda y, ante su sospecha, deberá interrumpirse el tratamiento. (Fernando Gomez - Peralta, 2018)

Su coste es elevado y su reembolso en el sistema público limitado a personas con índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m2. Requieren administración subcutánea (diaria en dos dosis en el caso de exenatida, una para liraglutida y lixisenatida, y semanal con exenatida-LAR y dulaglutida) y formación relativa a los posibles efectos adversos, por lo que se consideran de complejidad alta.

Inhibidores del cotransportador sodio – glucosa tipo 2 (SGLT2):

Estos fármacos impiden la reabsorción de glucosa en el segmento contorneado del túbulo renal proximal por el bloqueo del cotransportador SGLT2, induciendo glucosuria. La reducción de la HbA1c esperada está entre 0,7 y 1%. Y han mostrado eficacia sostenida en estudios de hasta 4 años de seguimiento. Dado que su mecanismo de acción

es independiente de la insulina, son efectivos en todos los estadios de la DM2 y no producen hipoglucemia en monoterapia. (Lecube & Suárez, 2019)

Los inhibidores del SGLT2 (iSGLT2) inducen una pérdida ponderal media de −1,88 kg y reducen la presión arterial (media: −2,46 mmHg en sistólica y −1,46 mmHg en diastólica).

Los datos disponibles nos indican que estos fármacos tienen eficacia hipoglucemiante en monoterapia y en combinación con metformina. Los diferentes datos de los ensayos clínicos muestran una eficacia en términos de reducción de hemoglobina glucosilada que oscila en torno al 0,54 y 0,9% en relación con la condición de comparación específica de cada ensayo. Esta mejoría del control se ha demostrado que es a expensas tanto de la glucemia basal como de la glucemia postprandial. (Ibazeta & Alday, 9 de abril del 2021)

El efecto adverso más común de estos fármacos son las infecciones genitourinarias, sobre todo en mujeres. La glucosuria provoca diuresis osmótica y poliuria, por lo que se han observado eventos adversos por depleción de volumen, especialmente en personas de edad avanzada y con el uso simultáneo de diuréticos. Al asociarlos con sulfonilureas o insulina pueden aparecer hipoglucemias.

Los iSGLT2 se administran en una dosis única diaria por vía oral (o dos veces al día en las presentaciones en combinación con metformina); sin embargo, la necesidad de ajuste de tratamientos concomitantes y la frecuencia de eventos adversos los convierte en un tratamiento de complejidad media. (Sanchez, Anibarro, & MAnuel Angel Gargallo, 2022)

CAPITULO 3: METODOLOGIA

El tipo de estudio se basó en una revisión sistemática, trasversal, descriptiva, analítica y explicativa de enfoque cualitativo

3.2 UNIVERSO DE ESTUDIO Y MUESTRA

La revisión sistemática se realizó bajo artículos de publicaciones médicas, basados en la eficacia de los nuevos tratamientos farmacológicos de diabetes mellitus tipo II realizados en Ecuador y España, obteniéndose un universo de 385 estudios que tras la filtración de información, criterios de inclusión y exclusión, 24 artículos cumplían con los requerimientos para la obtención de la respuesta de la interrogante de la investigación de los cuales se tomaron 20 artículos que cumplían con los enfoques y directrices del interés de esta revisión sistemática.

3.4 TECNICA E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCION DE DATOS/INFORMACION

La revisión sistemática se llevó a cabo de acuerdo con las directrices de PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Realizando una búsqueda en base de datos consideradas efectivas, seguras y de prestigio internacional empleándose:

- PUBMED.
- ELSEVIER.
- SCIELO.
- DIALNET.
- GOOGLE ACADEMICO.

Para la búsqueda de la información del trabajo se procedió con términos claves basados en el tema de la revisión sistemática. Entre ellos:

- Diabetes Mellitus Tipo II.
- Tratamientos farmacológicos (DRUG AND TREATMENT).
- Eficacia de los nuevos tratamientos (EFFECTIVENESS).
- Inhibidores del cotransportador-2 de sodio y glucosa (iSGLT2).
- Análogos del receptor del péptido glucagón-peptid-1 (arGLP1).
- Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4).

Técnica

La técnica de búsqueda se basó principalmente en PUBMED bajo los criterios de búsqueda (((((DIABETES) AND (TREATMENT)) AND (DRUG)) AND (EFFECTIVENESS)) AND (ESPAÑA) OR (ECUADOR).

(((((DIABETES) AND (TREATMENT)) AND (DRUG)) AND (EFFECTIVENESS)) AND ((SGLT2) OR (DPP4) OR (GLP1)). Bajo la misma modalidad se procedió a la búsqueda en las demás bases de datos encontrándose un total de 385 artículos.

Estos trabajos fueron analizados, tamizados y seleccionados de acuerdo a las categorías requeridas, de las cuales quedaron 24 publicaciones que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión, tomando como referencia 20 publicaciones en el estudio.

3.5. ASPECTOS ÉTICOS

La investigación es una revisión sistemática sobre publicaciones medicas de interés acerca de la eficacia de los tratamientos farmacológicos de pacientes con diabetes mellitus tipo II, dada el tipo de investigación, los criterios bioéticos y los relacionados con la confidencialidad de la información no será divulgada.

3.6. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Una vez obtenida la información de relevancia acordes a la revisión sistemática de la información científica, revisando el resumen de cada documento incluyendo. (1) Artículos en español e inglés nacionales e internacionales. (2) Publicaciones de interés cuyo tema de investigación primordial es identificar la eficacia de los nuevos tratamientos farmacológicos en pacientes con diagnóstico de diabetes. (3) Estudios en donde se pudo obtener el texto completo. (4) Estudios publicados en Ecuador o España.

A partir de un análisis a fondo de los artículos se excluyeron. (1) Estudios que fueron insuficientes para responder la interrogante principal. (2) Publicaciones que no contenían el texto completo. (3) Artículos de paga. (4) Estudios que no fueron realizados ni en Ecuador o España.

Para la elección de los 20 estudios escogidos se procedió de la siguiente manera

- Termina la búsqueda en base de datos de publicaciones médicas, se encontraron 385 artículos que hacen referencia al tema de interés del estudio.
- Se procedió a eliminar publicaciones duplicadas, quedando un total de 205 artículos.
- Se excluyeron tras la lectura del título, palabras claves y de interés de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión quedando un total de 24 artículos de los cuales se consideró 20 para la realización del informe.

CAPITULO 4 DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS

4.1. DESCRIPCIÓN DEL CONTEXTO DE LA INVESTIGACIÓN

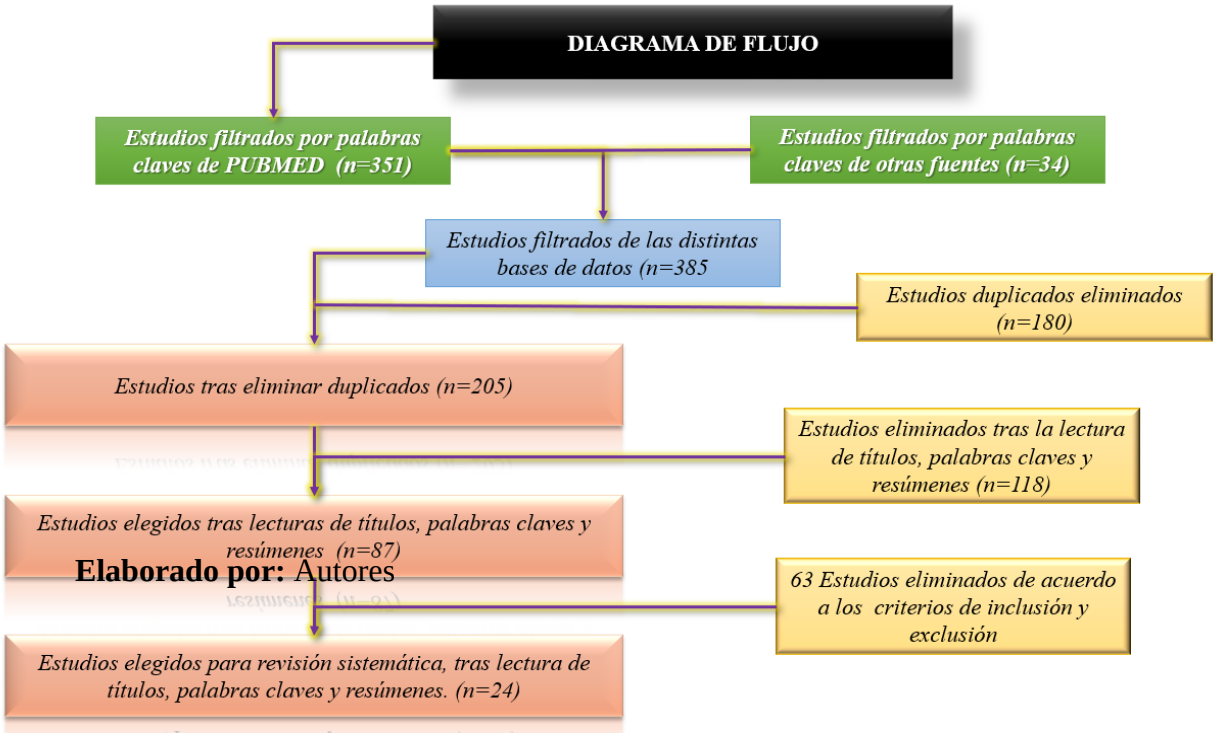
Al tratarse de una revisión sistemática el presente informe se desarrolló en el contexto de búsquedas en la red, tomando en consideración las revistas biomédicas de acuerdo a las palabras claves de búsqueda, a los criterios de inclusión, exclusión y

artículos que aportaran en responder la interrogante e importancia sobre el tema, de fuentes tales como • PUBMED, ELSEVIER, SCIELO, DIALNET.

4.3. DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS SEGÚN LOS OBJETIVOS

- **4.3.1 Resultados del Objetivo Específico 1**

A continuación, se describe mediante un diagrama de flujo PRISMA, la búsqueda de las distintas publicaciones científicas en base de datos DIALNET, PUBMED, SCIELO, ELSEVIER y Google Académico sobre la eficacia del tratamiento con el uso de DPP4, icSGLT2 y arGLP1 en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus.



Elaborado por: Autores

- **4.3.2 Resultados del Objetivo Específico 2**

TITULO	AUTOR/ ES	PAIS/LUGAR DE ESTUDIO	VARIABLE E IMPACTO	DISCUSION	CONCLUSION DEL ARTICULO	GRADE	DOI
Características y tipos de agonistas del receptor de GLP-1. Una oportunidad más para la individualización terapéutica.	Esteban Jódar	Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica, Hospital Universitario Quirón Madrid, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Europea de Madrid, Madrid, España	El péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) es secretado por células L entero-endocrinas potencia la secreción de insulina, suprime la secreción de glucagón, retrasa el vaciamiento gástrico, reduce el peso corporal, la presión arterial sistólica.	Las recomendaciones de las guías de práctica clínica más extendidas contemplan el uso de arGLP-1 desde estadios iniciales de la DM2 hasta estadios avanzados asociada a insulina, aunque los datos disponibles muestran una mayor eficacia en las fases iniciales de la enfermedad.	Los arGLP-1 están cambiando el tratamiento son capaces de reducir tanto la glucemia basal como la posprandial sin causar hipoglucemias y ofreciendo una pérdida de peso que puede ser relevante en algunos pacientes, para que se conviertan en el tratamiento de elección en sujetos diabéticos obesos tras el fracaso de la metformina, especialmente si se deben evitar las hipoglucemias. Las diferencias entre los fármacos disponibles permiten avanzar en la individualización del tratamiento en la DM2.	MEDIA	https://doi.org/10.1016/S0025-7753(14)70103-4
Dapagliflozina: Más allá del control glucémico en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.	Pol Sanz-Serraa,b, Juana A. Flores-Le Rouxa,c,David Benaigesa, cy Juan J. Chillaróna	Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Barcelona, España Departamento de Medicina, Universitat de Barcelona.	Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT-2) son un nuevo grupo de fármacos de administración por vía oral en el tratamiento de la DM2 que actúan inhibiendo la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal renal con el consiguiente efecto glucosúrico y disminución de la glucemia plasmática.	Determinar la eficacia clínica de este nuevo hipoglucemiante oral en el control glucémico y riesgo de hipoglicemias, así como su impacto en el peso corporal, la presión arterial, el perfil lipídico y la función renal.	La dapagliflozina, inhibidor deSGLT-2 con un mecanismo de acción independiente de la insulina, ofrece reducciones en HbA1c. Además, facilita la pérdida de peso mediante la inducción de una glucosuria controlada, y se acompaña de un descenso de la presión arterial, este fármaco contribuye al control glucémico y facilita el control de las principales comorbilidades asociadas a la DM2 como la obesidad, la hipertensión arterial leve y el síndrome de HDL bajo.	MEDIA	http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2014.11.001
Dapagliflozina, como terapia adicional en pacientes con diabetes tipo 2 que tienen un control glucémico inadecuado con metformina :	Michael A. Nauck Olga González Albarrána y F. Javier Ampudia-Blascob,	Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. Unidad de Referencia de Diabetes, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España	En los estudios fase III, dapagliflozina a dosis de 5 o 10 mg/día en monoterapia en pacientes no tratados previamente, o añadida a otros antidiabéticos, reduce significativamente los valores de HbA1c y la glucemia en ayunas frente a placebo a las 24 semanas.	Analizar el uso de Dapagliflozina es el primer inhibidor selectivo del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) aprobado por la European Medicines Agency como tratamiento en pacientes con diabetes meiitus tipo II	En conclusión, dapagliflozina es una nueva opción terapéutica para el manejo de la diabetes tipo 2, sobre todo cuando se utiliza como terapia añadida a otros antidiabéticos.	ALTA	https://doi.org/10.2337/dc11-0606
Diabetes mellitus tipo 2: nuevos tratamientos basados en GLP1 - DPP4 - SGLT2	Juan F. Ascaso	Hospital Clínico Universitario de Valencia. Centro de Investigación Biológica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Valencia.	Se revisan los efectos beneficiosos y los problemas relacionados con los fármacos hipoglucemiantes tradicionales y se analizan los nuevos medicamentos de esta clase relacionados con el efecto incretina: análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 e inhibidores de las dipeptidil peptidasas tipo 4.	El tratamiento farmacológico hipoglucemiante debe ser personalizado, considerando los valores de hemoglobina glucosilada, el riesgo-beneficio, el riesgo de hipoglucemia, los cambios en el peso y el estado cardiovascular.	No tenemos el hipoglucemiante ideal y no debemos olvidar que, junto al control de la hiperglucemia, el tratamiento precoz e intensivo de la dislipidemia y de la hipertensión es fundamental en la prevención cardiovascular del paciente con diabetes tipo 2.	MEDIA	http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.05.041
Efectos de los agonistas del receptor de GLP-1 sobre el control del metabolismo hidrocarbonado	José Carlos Fernández-Garcíaa,b, FTinahonesa,	Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología Hospital Universitario. Málaga. Centro de Investigación Biomédica en Red-Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición.	Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (arGLP-1) son un nuevo grupo de fármacos desarrollados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2).	Revisar la evidencia disponible sobre la eficacia de los arGLP-1 como agentes hipoglucemiantes	Los arGLP-1 presentan bajo riesgo de producir hipoglucemia y, además, en combinación con insulina, logran tasas de control metabólico francamente elevadas, y permiten en un porcentaje importante de pacientes reducir o incluso suspender el tratamiento insulínico.	MEDIA	https://doi.org/10.2337/dc10-0612

Monoterapia con dapagliflozina en pacientes diabéticos tipo 2 con control glucémico inadecuado mediante dieta y ejercicio	Ele Ferrannini Pedro Mezquita Rayaa,b,y Rebeca Reyes Garcíab	Unidad de Endocrinología Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería, España. Servicio de Endocrinología, Clínica San Pedro, Almería.	La dapagliflozina es un agonista del receptor del péptido de tipo1 similar al glucagón (GLP-1) aprobada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.	Analizar la eficiencia de los tratamientos farmacológicos con dapagliflozina analizando sus efectos clínicos y sus costes directos asociados	A pesar de su coste farmacológico, relativamente superior al de otras alternativas terapéuticas, la dapagliflozina ha demostrado ser coste-efectiva cuando se analizan los indicadores clínicos y los costes totales asociados al abordaje de la DM2.	ALTA	https://doi.org/10.2337/dc10-0612
Efectos extra pancreáticos de los agonistas del receptor de GLP-1: una ventana hacia nuevos objetivos del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2	Javier Salvador* y Patricia Andrada	Departamento de Endocrinología y Nutrición, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España.	La ubicuidad de los receptores del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) han promocionado la investigación de diversos efectos extra pancreáticos del GLP-1 y sus agonistas. Se han demostrado efectos de protección cardiovascular, tanto frente a la isquemia como a la disfunción miocárdica, la disfunción endotelial y la arteriosclerosis	Demostrar los efectos de protección cardiovascular, tanto frente a la isquemia como a la disfunción miocárdica, la disfunción endotelial y la arteriosclerosis.	El amplio abanico de acciones extra pancreáticas que muestran los arGLP-1 aporta un significativo valor añadido a sus efectos sobre el control del metabolismo hidrocarbonado, especialmente en lo que respecta a consecuencias sobre complicaciones microangiopáticas, reducción ponderal, protección cardiovascular, hepatoprotección, nefroprotección y neuro protección.	ALTA	http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2013.09.001
Consenso de expertos sobre la eficacia y seguridad de los iDDP4 en el tratamiento de pacientes con diabetes y COVID-19	F. Carrasco, E Carreter,M Gargalloc, R Gómez, J Merino, D Orozco,P Pines	Unidad Cardiometabólica, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva, España Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Infanta Leonor, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España	Sobre la base de los estudios publicados hasta la fecha, podría considerarse que losiDPP-4 presentan un perfil adecuado para el tratamiento de la diabetes en pacientes hospitalizados	Esclarecer el papel de los iDPP 4 en el manejo de los pacientes con diabetes durante la pandemia por COVID-19.	Los iDPP-4 parecen ser fármacos seguros en pacientes con COVID-19, y se necesitan estudios de calidad que aclaren sus posibles ventajas.	MEDIA	https://doi.org/10.1016/j.endinu.2021.10.003
Estudio observacional de efectividad del tratamiento con el agonista del receptor de GLP1 dulaglutida en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2	Sofia Aguerre Ibazeta Amelia Oleaga Alday	OSI Bilbao-Basurto tratados en consulta de endocrinología. Servicio de Endocrinología . España	Uso de GLP1 dulaglutida como tratamiento en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo II.	evaluar la efectividad y seguridad del uso de dulaglutida 1.5 mg semanal en la práctica clínica habitual en pacientes con DM 2	Los resultados de este estudio demuestran la efectividad y seguridad del tratamiento con dulaglutida semanal y son acordes con otros estudios multicéntricos realizados en condiciones de práctica clínica habitual.	MEDIA	https://doi.org/10.1111/dom.12261

Modelado de los efectos del tratamiento con dapagliflozina inhibidor de SGLT-2 frente a la terapia estándar para la diabetes en los resultados cardiovasculares y microvasculares	Dziuba Albert Lecube*, Marta Bueno y Xavier Suárez	Servicio de Endocrinología y Nutrición, Unidad de Obesidad, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, España	efectos del tratamiento con dapagliflozina inhibidor de SGLT-2 frente a la terapia estándar para la diabetes en los resultados cardiovasculares y microvasculares	Analizar el uso de SGLT2 como alternativa en el tratamiento de mellitus tipo II	Puede concluirse que la exenatida diaria posee un efecto hipoglucemiante similar a otros tratamientos para la DM2, pero añadiendo una pérdida ponderal significativa, con escasas hipoglucemias.	MEDIA	https://doi.org/10.1111/dom.12261
Modulación del efecto incretina en el tratamiento de la diabetes	Josep Vidal	Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínic, Barcelona, España	Eficacia clínica de los arGLP-1, lo cual parecería ligado al alcance de mayores niveles circulantes de GLP-1. En contrapartida, esta parece ser la base también de la mayor tasa de efectos adversos asociados al tratamiento con arGLP-1 en comparación con la inhibición de DPP-4.	Analizar y determinar la eficacia de la incretina en el tratamiento de la diabetes.	El efecto clínico observable del uso de esta estrategia está relacionado con los niveles de la hormona que se consiguen. Sin duda, deberá tenerse en cuenta la diferencia entre la HbA1c de partida y la HbA1c objetivo. Asimismo, también el perfil del paciente, sus preferencias y los aspectos de coste y coste eficacia deberán tomarse en consideración.	MEDIA	
Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): de la glucosuria renal familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2	G. Pérez López, O. González Albarrán, M. Cano Megías	Center for Research in Molecular Medicine and Chronic Diseases (CIMUS), Spain. Centro de Investigación Biomédica en Red,Spain	Uso del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 SGLT2 en la glucosuria renal familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo II	Determinar la efectividad del uso de SGLT2 en función de la reversión de la glucotoxicidad.	La inhibición del transportador de glucosa SGLT2 supone un nuevo abordaje terapéutico de la diabetes mellitus tipo 2 demostrando que la inducción de glucosuria revierte la glucotoxicidad, restaura la normoglucemia, y mejora el funcionamiento de la célula beta y la sensibilidad a la insulina.	ALTA	doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Sep.10494
Inhibidores SGLT-2: de la corteza del manzano y la glucosuria familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2	Dídac Mauricio	Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España	Los inhibidores del cotransportador de sodio/glucosa tipo 2 han mostrado en los ensayos clínicos una eficacia comparable a otros fármacos hipoglucemiantes orales.	Determinar el uso de fármacos que inhiben la reabsorción de glucosa a nivel renal con el uso de Inhibidores del SGLT2.	La decisión del fármaco a utilizar debe tener en cuenta las circunstancias personales y clínicas de cada paciente, el objetivo de glucemia, la eficacia hipoglucemiante, el riesgo de hipoglucemia que comporta, los efectos adversos y el coste asociado al tratamiento.	MEDIA	
Las incretinas como nueva opción terapéutica en la diabetes mellitus tipo 2	Dr. F. Reyes , M Álvarez, E Figueredo. Y Céspedes, E Ardevol.	Hospital General Docente "Dr. Guillermo Luis Fernández Hernández Baquero". Moa, Holguín.	La eficacia, en términos de hemoglobina glucosilada, ha mostrado ser inferior a la de la insulina, pero sin el potencial peligro de hipoglucemia, así como el efecto neutro o la disminución del peso corporal.	Determinar la eficacia, en términos de hemoglobina glucosilada, ha mostrado ser inferior a la de la insulina, pero sin el potencial peligro de hipoglucemia, así como el efecto neutro o la disminución del peso corporal.	La terapia con fármacos que potencian el efecto de las hormonas incretinas ofrece una opción alternativa a las drogas hipoglucemiantes de las que se dispone actualmente para el tratamiento de la DM2 con buena eficacia, escasas reacciones adversas y un perfil favorable sobre el peso corporal.	MEDIA	

Limitaciones de los fármacos GLP-1 dependientes de insulina para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2	Pino Fuente Valeróna y Pedro L. de Pablos-Velasco	Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España. Departamento de Ciencias Médico, Universidad de Las Palmas, España	La administración exógena de GLP-1 disminuye la glucemia, aumentando la respuesta insulínica y disminuyendo la concentración de glucagón de manera dependiente de la glucosa. Además, GLP-1 reduce el vaciamiento gástrico y regula el apetito a nivel central promoviendo una sensación de saciedad.	revisan las limitaciones en relación con la eficacia y la seguridad de los antidiabéticos orales cuyo efecto depende de la insulina.	En este texto se han revisado las características limitantes de los antidiabéticos cuyo efecto depende de la producción de insulina endógena o de la acción periférica de esta. El defecto de secreción de insulina por la célula β progresa a medida que transcurren los años de enfermedad.	MEDIA	
Seguridad de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4	Francisco Carlos Carramiña na Barrera	Unidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital General de Segovia, Segovia, España. Medicina de Familia, Centro de Salud San Roque, Badajoz, España	Uso de los inhibidores de la enzima dipeptil peptidasa 4 en los nuevos tratamientos en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo II.	Analizar las principales características sobre la seguridad y tolerancia de los inhibidores de la enzima depeptil peptidasa 4 a nivel farmacológico y cardiovascular	Los iDPP4 son fármacos orales de la familia de las incretinas con una eficacia similar a otros antidiabéticos con buen perfil de seguridad, bajo riesgo de hipoglicemias. Los IDPP4 se consideran seguros respecto al páncreas a los tumores a la producción de fracturas y a la enfermedad renal crónica.	MEDIA	10.1111/j.1464-5491.2009.02666.x
Seguridad y tolerancia de los agonistas del receptor GLP-1	Berta Soldevila y Manel Puig-Domingo	Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital e Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol. Universitat Autónoma de Barcelona. Campus de can Ruti, Badalona, Barcelona, España.	Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (arGLP-1) son un nuevo grupo farmacológico con acciones hipoglucemiantes por su efecto incretínico.	Analizar los beneficios de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (arGLP-1) como tratamiento farmacológico en pacientes con diabetes mellitus tipo II	El uso de SGLT2 conlleva a un mejor control de los niveles de toxicidad causados por el aumento de la glicemia capilar, es por esta razón que estos fármacos actuales para el control de la diabetes suponen un avance en cuanto a la eficacia del tratamiento de esta patología.	ALTA	10.2337/dc08-2124
Nuevos agentes terapéuticos para la diabetes tipo 2	Manuel Puig-Domingo * y Silvia Pellitero	Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari i Instituto de Investigación´ en Ciencias de la Salud Germans Trias i Pujol, Universitat Autónoma de Barcelona, Campus de Can Ruti, Badalona, Barcelona, España	el GLP1- SGLAT2 para tratamiento de la diabetes mellitus.	Analizar el uso de las nuevas terapias farmacológicas en los tratamientos para pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus.	los tratamientos incretínicos (análogos del GLP-1), inhibidores de la reabsorción´ n de glucosa urinaria (inhibidores del cotransportador Na/glucosa)plantean la posibilidad de usar estos fármacos de forma combinada con los disponibles hasta ahora lo permitirá´ potenciar el efecto antidiabético y favorecer la reducción´ n ponderal con menos efectos secundarios	MEDIA	10.2337/dc08-1355
Monoterapia con liraglutida versus glimepirida para la diabetes tipo 2 (LEAD-3 Mono): un ensayo aleatorizado, de 52 semanas, fase III, doble ciego, de tratamiento paralelo	alan garber	Universitat Autónoma de Barcelona. Campus de can Ruti, Badalona, Barcelona, España	Monoterapia con liraglutida versus glimepirida para la diabetes tipo 2 (LEAD-3 Mono): un ensayo aleatorizado, de 52 semanas, fase III, doble ciego, de tratamiento paralelo	Analizar y correlacionar el uso de una terapia alternativa de los nuevos fármacos para tratamiento de la diabetes	Los nuevos avances de la biomedicina conllevan a mejor y eficaces ttatamientos para patolgias cornicas no trasnmisibles los tratamientos incretínicos (análogos del GLP-1), inhibidores de la reabsorción´ n de glucosa urinaria (inhibidores del cotransportador Na/glucosa)plantean la posibilidad de usar estos fármacos	MEDIA	10.1016/S0140-6736(08)61246-5

Elaborado por autores.

- **4.3.3 Resultados del Objetivo Específico 3.**

Una vez realizado el análisis de los artículos podemos constatar que existe una amplia aceptación del uso de los nuevos fármacos en el tratamiento para pacientes diabéticos, ya sean utilizados de forma aislada en casos en donde la metformina presente limitaciones o se encuentre contraindicada o combinados; los nuevos tratamientos farmacológicos tales como arGLP-1 presentan menos hipoglicemias debido a que son dependientes de glucosa dado que su mecanismo de acción es similar al que GLP producido intestinalmente, lo que ocasiona una inhibición e y SGLT2 presentan una opción de tratamiento con una menor frecuencias de hipoglicemias, aportan con sus características cardioprotectores, y ayudan en la disminución de peso corporal con lo que previenen patologías asociadas al sobrepeso de estos paciente.

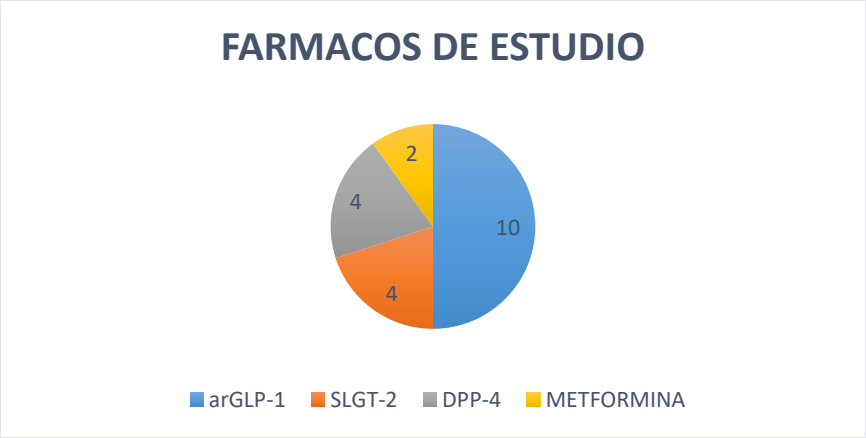
- **4.3.4 Resultado Global del proyecto según el Objetivo General**

La DM2 es una enfermedad progresiva que habitualmente requiere de 2 o más fármacos para lograr un adecuado control. En las recomendaciones de tratamiento farmacológico de la DM2 hay consenso en que la terapia inicial es la Metformina a menos que esté contraindicada y cuando con esta no se logra control, está indicada la terapia dual.

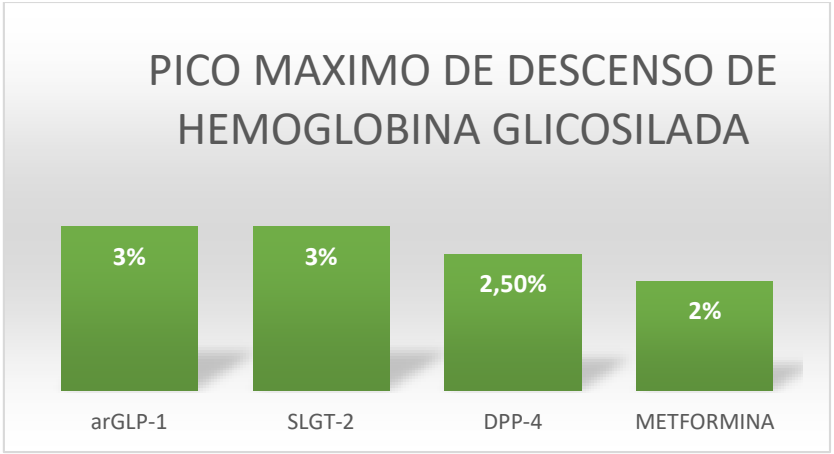
La ADA recomienda que la elección del segundo o tercer fármaco sea centrada en el paciente y se consideren las comorbilidades, el riesgo de hipoglicemia, el peso, los potenciales efectos secundarios, la eficacia, el costo, y las preferencias del paciente, sin recomendar ningún fármaco de los actualmente disponibles sobre otro. No así el reciente consenso, privilegia la seguridad terapéutica estableciendo como primeras opciones a asociar a MF a los nuevos fármacos AR-GLP1, ISLGT2 o IDPP-4, por su bajo riesgo de hipoglicemia, sus efectos positivos o neutros sobre el peso y, en el caso de los ISLGT2, por sus adicionales efectos beneficiosos sobre la PA.

CAPITULO 5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

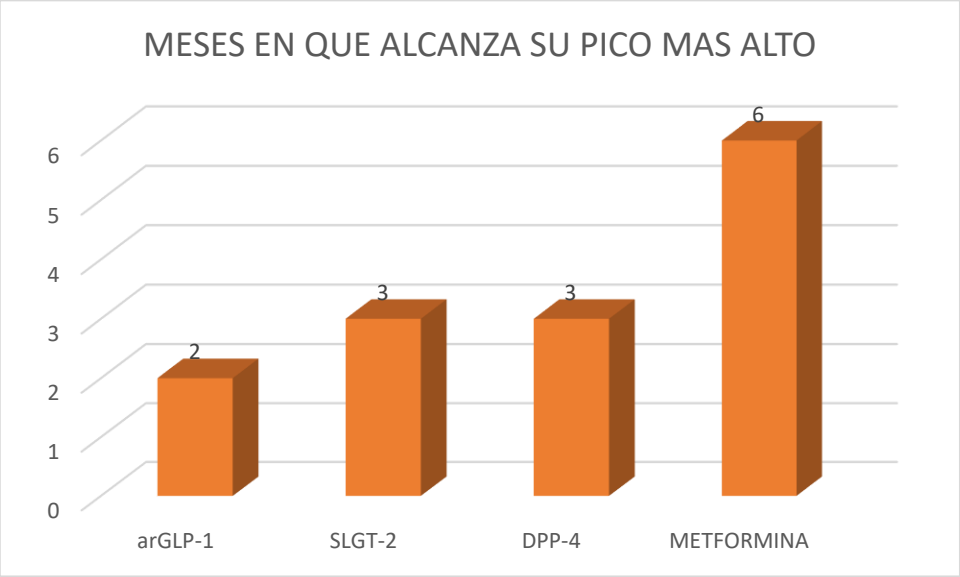
En base a las publicaciones revisadas sobre la eficacia del tratamiento farmacológico en pacientes diabéticos es evidente que hay un mayor incremento en el uso de los nuevos fármacos para el control de la patología con una mayor tendencia de arGLP-1 sobre los demás fármacos.



A pesar de que todos estos fármacos tienen la misma finalidad de reducir los niveles de glicemia en sangre y controlar el porcentaje de hemoglobina glicosilada. Hay fármacos que demuestran mejores resultados en su función y hay dos fármacos que llevan la delantera y dejan rezagado como último a la metformina que a pesar de ser el más usado a nivel actual deja mucho más que desear en sus resultados.



Hay que diferenciar las capacidades de cada fármaco como por ejemplo desde su administración cuál de estos llega a su pico más alto y en qué tiempo para poder relacionar a cada fármaco con la eficacia sobre su tratamiento, demostrando que los resultados esperados también pueden variar acorde al tiempo de uso.



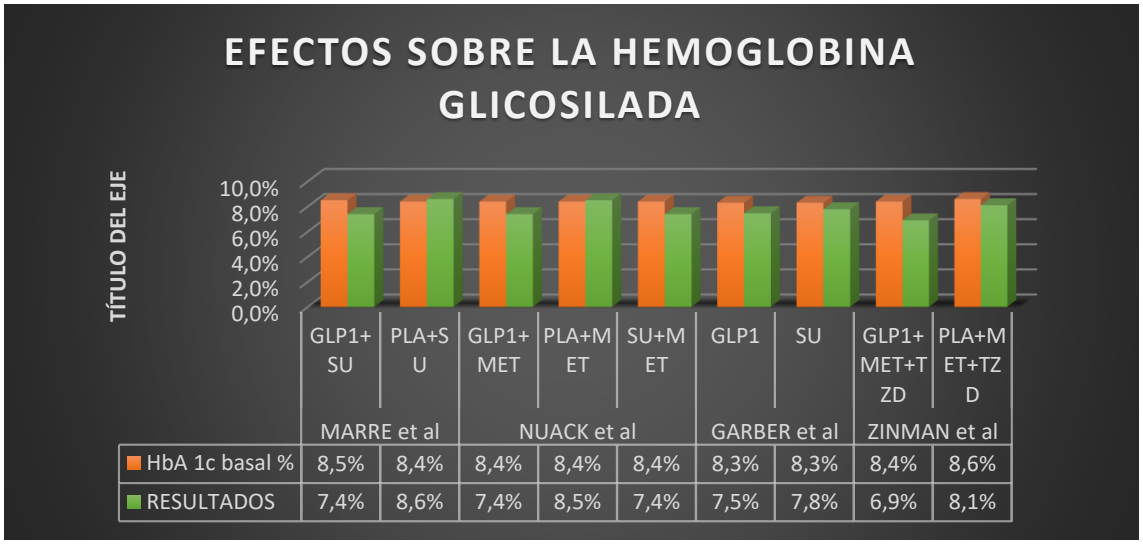
En cuanto a los estudios de esta revisión sistemática se pudo determinar la eficacia de los nuevos antidiabéticos en donde se deja en evidencia que existe una mayor disminución en los niveles de HbA1c de los pacientes que se encuentran en mono terapia o combinadas, con respecto al uso de las biguanidas o sulfonilureas.

Con respecto al peso se encontró una notable disminución del mismo en pacientes que se encontraban en tratamientos con estos fármacos con respecto a los otros fármacos o placebos lo que repercute en la mitigación de las complicaciones de dicha patología.

Con respecto a las hipoglicemias disminuyeron considerablemente las frecuencias de las mismas.

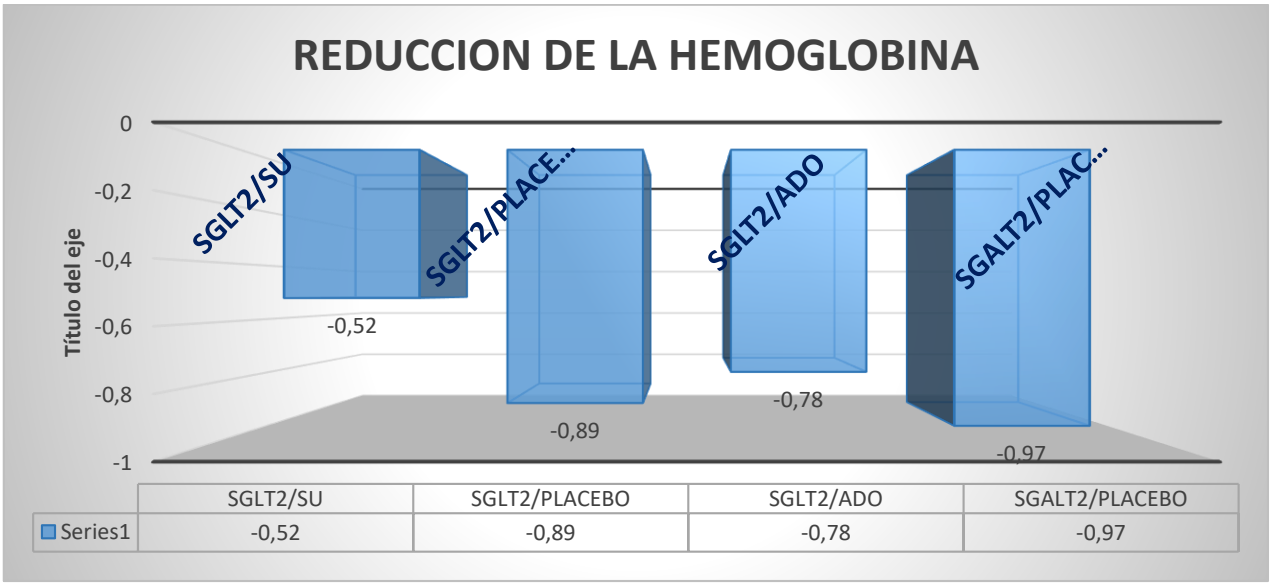
USO DE LOS GLP1 MONOTERAPIA O EN COMBINACION

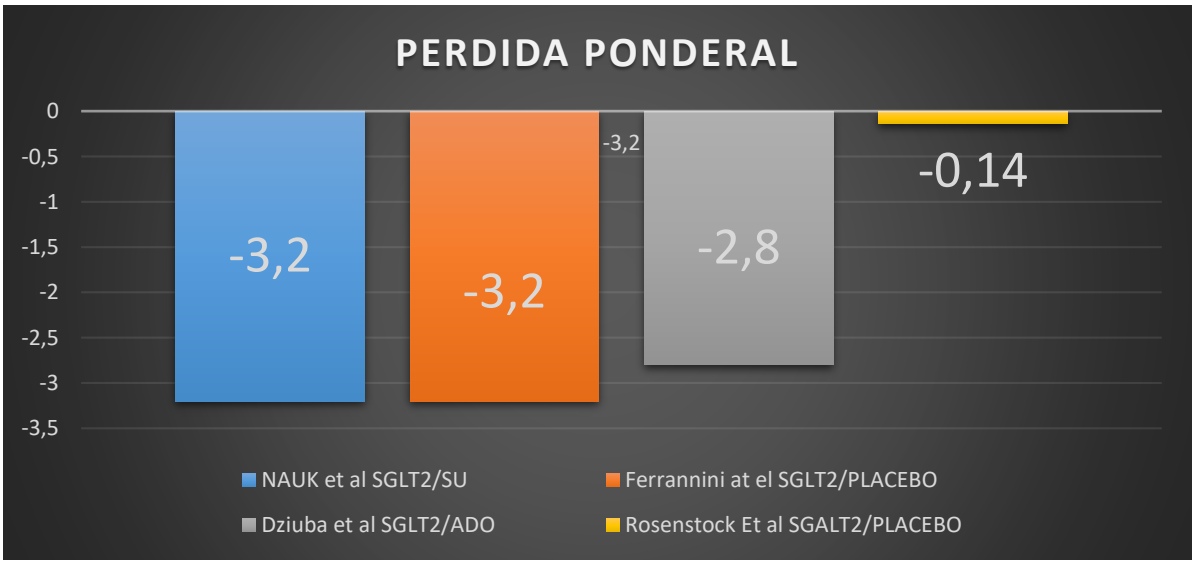
ESTUDIO	TRATAMIENTO	HbA 1c basal %	MEDIA CAMBIO HbA 1C %	RESULTADOS
MARRE et al	GLP1+SU	8,5%	-1,1%	7,4%
	PLA+SU	8,4%	0,2%	8,6%
NUACK et al	GLP1+MET	8,4%	-1,0%	7,4%
	PLA+MET	8,4%	0,1%	8,5%
	SU+MET	8,4%	-1,0%	7,4%
GARBER et al	GLP1	8,3%	-0,8%	7,5%
	SU	8,3%	-0,5%	7,8%
ZINMAN et al	GLP1+MET+TZD	8,4%	-1,5%	6,9%
	PLA+MET+TZD	8,6%	-0,5%	8,1%

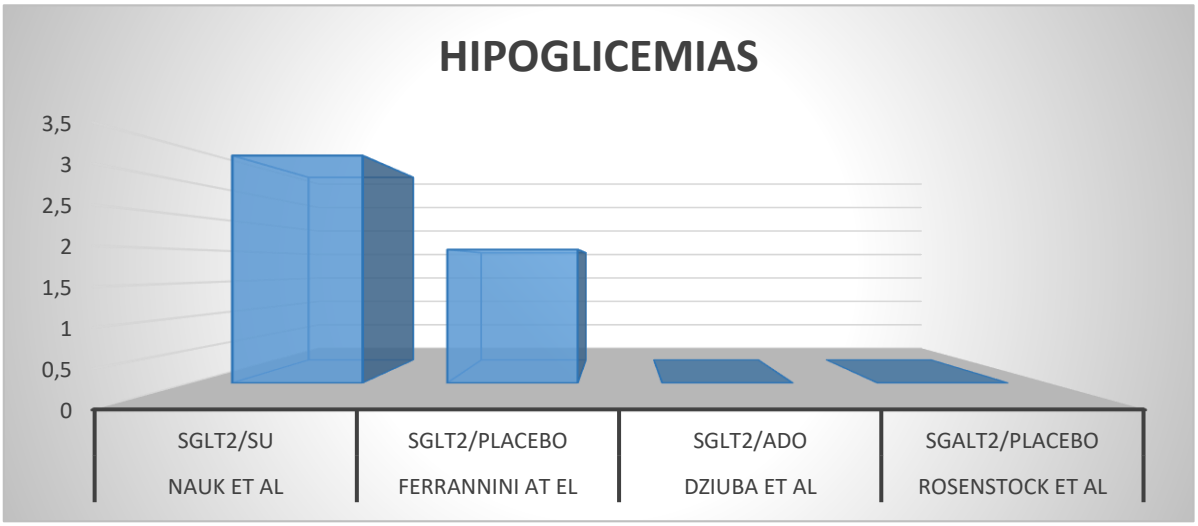


USO DE SGLT2

PACIENTES	ESTUDIOS	TRATAMIENTO	TIEMPO SEMANAS	HbA 1c	perdida ponderal (KG)	PAS mmHg	hipoglicemias
n=816	NAUK et al	SGLT2/SU	52	-0,52	-3,2	-4,3	3,4
n=145	Ferrannini at el	SGLT2/PLACEBO	24	-0,89	-3,2	-3,6	2
n=978	Dziuba et al	SGLT2/ADO	ND	-0,78	-2,8	-2,39	0
n= 280	Rosenstock Et al	SGALT2/PLACEBO	24	-0,97	-0,14	3,4	0


REDUCCION DE LA HEMOGLOBINA
Título del eje
0
-0,2
-0,4
-0,6
-0,8
-1
SGLT2/SU
SGLT2/PLACE...
SGLT2/ADO
SGALT2/PLAC...
-0,52
-0,89
-0,78
-0,97
SGLT2/SU
SGLT2/PLACEBO
SGLT2/ADO
SGALT2/PLACEBO
Series1
-0,52
-0,89
-0,78
-0,97


PERDIDA PONDERAL
0
-0,5
-1
-1,5
-2
-2,5
-3
-3,5
-3,2
-3,2
-2,8
-0,14
NAUK et al SGLT2/SU
Ferrannini at el SGLT2/PLACEBO
Dziuba et al SGLT2/ADO
Rosenstock Et al SGALT2/PLACEBO


HIPOGLICEMIAS
3,5
3
2,5
2
1,5
1
0,5
0
SGLT2/SU
NAUK ET AL
SGLT2/PLACEBO
FERRANNINI AT EL
SGLT2/ADO
DZIUBA ET AL
SGALT2/PLACEBO
ROSENSTOCK ET AL

CAPITULO 6 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. Conclusiones

Las personas con reciente diagnóstico de diabetes mellitus se encuentra en una tendencia de crecimiento, lo que presenta un problema de interés el desarrollar tratamientos más eficaces para el control de su patología.

El uso de fármacos conocidos desde hace años como la Metformina, sulfonilureas, meglitinidas, inhibidores de la alfa-glucosidasa e insulina ya sean utilizados de forma aislada o en combinaciones, presentan en la actualidad efectos no deseables que ocasionan un retroceso en la eficacia de las metas en cuanto al tratamiento de estos pacientes.

Los denominados nuevos fármacos desarrollados gracias a los avances en la biomedicina que se investigan para poder cubrir las necesidades de las terapias tales como los efectos de la incretina análogos de GLP-1 e iDPP-4 toman fuerza en cuanto a las ventajas que presentan sobre la disminución de las hipoglicemias, en mayor medida los GLP1 que los iDPP-4, además contribuyen en la baja del IMC lo que otorga mayor beneficio en prevención de complicaciones asociadas a la diabetes.

El GLP-1 presenta algunas limitantes como es la vía de administración por lo que enfoques del fármaco se basan en mejorar su prolongación, cabe recalcar que otra limitante se presenta en su elevado costo.

Algunos carecen de datos sobre la seguridad a largo plazo por su corto tiempo de uso como los SGLT2, dentro de sus efectos positivos encontramos igual la disminución de la glucosa mediante el aumento de glucosuria, una disminución de peso, presentando además un riesgo bajo de hipoglucemias. Dado que su mecanismo de efecto se basa en el

aumento de glucosuria esto conlleva al aumento de la densidad urinaria, poliuria, sed, lo que le otorga un incremento en la frecuencia de infecciones del tracto urinario.

El tratamiento de la DM2 va de la mano con cambios en el estilo de vida, alimentación y actividad física. Hasta la actualidad el hipoglucemiante ideal no existe por lo que la Metformina sigue siendo el fármaco de elección para estos pacientes, es por esta razón que se aconseja la individualización en la toma de elección sobre el tratamiento. Los denominados nuevos fármacos toman un papel importante en muchos aspectos, lo que conlleva a ser considerados incluso en la guía de ADA 2021 como fármacos elegibles para el tratamiento.

Finalmente, tenemos cabe recordar que una disminución de daño cardiovascular en estos pacientes requiere un control de la dislipidemia, la hipertensión y la hiperglucemia.

6.2. Recomendaciones

Es necesario para el futuro que los investigadores registren los estudios en revistas médicas y publicaciones en línea sobre la eficacia del tratamiento farmacológico en pacientes diabéticos con el contenido completo para que no dificulte el acceso a los nuevos investigadores y permita formar nuevas estrategias basadas en los avances para el control de la patología ya mencionada, con el fin de que sean replicados en más poblaciones y se logre un mejor estilo de vida para las personas que padecen esta patología.

Se recomienda al personal médico y de formación que se tome en cuenta este trabajo para mejorar las terapias farmacológicas en pacientes que presentan una mala

respuesta al tratamiento habitual y que se apliquen las nuevas teorías sobre los diversos fármacos que hoy en día se encuentran en el mercado, y que no requieren una aplicación diaria y han demostrado resultados positivos pero que actualmente son poco utilizados.

Es indispensable que se aprueben nuevas medidas terapéuticas en el país mediante ensayos clínicos de doble ciego y además que el estado garantice el acceso a toda la población a otro tipo de terapias para el manejo de diabetes mellitus tipo 2 y que estas puedan ser distribuidas en los centros de atención de primer nivel con la finalidad de llegar a las poblaciones más vulnerables

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bibliografía

Acaso, J. F. (2017). Diabetes mellitus tipo 2 : nuevos tratamientos . *MEDICINA CLÍNICA - ELSEVIER; Hospital Clínico de Valencia - INCLIVA; Departamento de Medicina, Centro de Investigación Biológica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas(CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Valencia, España* , 1 -18 .

Albarrán, O. G., & Blasco, f. J. (2018, Valencia, España). dapaglifozina, el primer inhibidor SGLT 2 en el tratamiento de la diabetes tipo 2 . *MEDICINA CLINICA - ELSEVIER; Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Ramon y Cajal, Madrid, España; Unidad de Referencia de Diabetes, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico de Valencia, Vaelncia, España* , 3 -20.

ASSOCIATION, A. D. (18 de FEBRERO de 2021). *novedades para el tratamiento farmacologico en las recomendaciones de la ADA* . Obtenido de ADA: https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartado

Calvo, C. M., & Fonteriz, D. R. (2020- 2021). *Tratamiento y Manejo De La Diabetes Mellitus Tipo 2.* VALLADOLID -ESPAÑA : UNIVERSIDAD DE VALLADOLID GRADO EN ENFERMERIA - FACULTAD DE ENFERMERIA DE VALLADOLID.

CLINIC, M. (19 de MARZO de 2021). *Diabetes Tipo 2; Atención al Paciente e información Medica; enfermedades y afeccciones* . Obtenido de MAYO CLINIC : https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/type-2-diabetes/diagnosis-treatment/drc-20351199

DIABETES, F. I. (14 de febrero de 2019). *Manual MSD versión para profesionales* . Obtenido de Diabetes mellitus (DM) Trastornos Endocrinologicos y Metabolicos : https://www.msdmanuals.com/es-mx/professional/trastornos-endocrinológicos-y-metabólicos/diabetes-mellitus-y-trastornos-del-metabolismo-de-los-hidratos-de-carbono/diabetes-mellitus-dm#v988089_es

Federation, I. D. (13 de enero de 2020). *Diabetes Atlas* . Obtenido de DIABETES MELLITUS TRATAMIENTO ACTUALIZADO Y PAUTAS DIAGNOSTICAS : https://www.diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html

Fernando Gomez - Peralta, F. J.-G. (2018). Recomendaciones De la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el trtatamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: Actualización 2018 . *Endocrinología, Diabetes y Nutrición- Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición SEEN* , 12.

Francisco, }., fernando, E., Estefania, M., Martin, M., Javier, F., & Patricia, E. (2018). *Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2* . ESPAÑA : Actualización, Endocrinologia Diabetes Nutrición .

Ibazeta, D. S., & Alday, D. A. (9 de abril del 2021). *Estudio observacional de efectividad del tratamiento con agonista del receptor de GLP1 dulaglutina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 .* Cataluña -España: MEDIKUNTZA ETA ERIZAINTEA FACULTAD DE MEDICINA Y ENFERMERIA Trabajo de fin de grado Grado en Medicina .

Jódar, E. (2021). Características y tipos de agonistas del receptor de GLP- 1. Una oportunidad más para la individualizacion terapéutica . *MEDICINA CLINICA - ELSEVIER; Servicio de Endocrinología y Nutrición clínica, Hospital Universitario Quirón Madrid, Facultad de Ciencias de Salud, Universidad Europea de Madrid, Madrid, España* , 1- 17 .

José Carlos Fernandez - García, N. C. (2017). Efectos de los agonistas del receptor de GLP-1 sobre el control del matabolismo hidrocarbonado . *MEDICINA CLÍNICA - ELSEVIER, ESPAÑA, Centro de Investigación Biomedica en Red - Fisiopartología de la Obsidad y la Nutrición, Instituto de Salud Carlos III, España* , 15- 25 .

Lecube, A., & Suárez, m. B. (2019). Exenatida diaria y Semanal: perfil clínico de dos formulaciones pioneras en la modulación incretínicaa . *MEDICINA CLINICA - ELSEVIER; Servivio de endocrinología y Nutrición, unidad de obesidad, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, España*, 14- 29.

Mauricio, D. (2021). Inhibidores SGLT-2: de la corteza del manzano y la glucosiuria familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 . *MEDICINA CLÍNICA - ELSEVIER; Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Germans Trias I, Pujol, Badalona, Barcelona, España* , 3 - 17 .

Medicina de Familia, C. d. (2020). Seguridad de los inhibidores de la dipeptil peptidasa 4. *MEDICINA DE FAMILIA SEMERGEN ELSEVIER.ESPAÑA* , 25.

Moreira, A., David, V., González, M., Dennys, M., Pino, L., Victoria, A., . . . Velá, e. C. (10 abril 2021). Características duiferenciales del empagliflozin en el tratamiento de la diabetes mellitus . *Revista Latinoamericana de Hipertension - Sociedad Latinoamericana de Hipertensión Venezueka* , 1 - 24 .

Muñoz Valverde Grace Aracelly, A. Q. (2021). Relación entre la funcionalidad familiar y su adherencia al tratamiento en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo II atendidos en el centro de Medicina Familiar Integral Especialidades "La Mariscal" del instituto Ecuatoriano de Seguridad Social . *UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR- FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS- Postgrado de Medicina Familiar y Comunitaria* , 2 -17 .

Pedro Mezquita Raya, R. R. (2015). ¿Es eficiente el tratamiento con liraglutida? *ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN; ELSEVIER; Unidad de Endocrinología, Nutrición y Riesgo Vascular, Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almeria, España, Servicio de Endocrinología, Clínica San Pedro, Almeria, España* , 1 -18 .

Pellitero, M. P.-D. (2019 Barcelona). Nuevos agentes terapeuticos para la diabetes tipo 2: una perspectiva para el siglo XXI. *MEDICINA CLÍNICA - ELSEVIER - Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario e Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud-Germans Trias i Pujol, Universidad Autónoma de Barcelona Campus de Can Ruti* , 1 - 13 .

Salazar, E. S., & Alvarado, Q. H. (2021- 2022). *Estudio de eficacia de la metformina en pacientes diabéticos tipo 2 con sobrepeso del sector del Guasmo sur de Guayaquil.* GUAYAQUIL - ECUADOR : UNIVERDIDAD DE GUAYAQUIL- FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS - CARRERA DE QUIMICA Y FARMACIA .

Salazar, I. T., & Cordero, D. L. (2022 Azogues - Ecuador). Complicaciones agudas de la diabetes mellitus tipo II por la mala adherencia al tratamiento farmacologico: revisión Bibliográfica . *UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA - COMUNIDAD EDUCATIVA AL SERVICIO DEL PUEBLO - UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR* , 1-12 .

Salud, O. M. (20 de Diciembre de 2019). *OMS, Organización Mundial de la Salud .* Obtenido de https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes/

Salvador, J., & Andrada, P. (2018). Efectos Extrapancréaticos de los agonistas del receptor de GLP-1: una ventana hacia nuevos objetivos del tratamiento Farmacológico de la diabtes mellitus tipo 2. *MEDICINA CLÍNICA ELSEVIER. Departamento de Endocrinología y Nutrición, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España* , 12-15 .

Sanchez, F. J., Anibarro, E. C., & MAnuel Angel Gargallo, R. G.-H. (2022). Resumen ejecutivo del consenso de expertos sobre la eficacia y seguridad de los IDPP- 4 en elm tratamiento de pacientes con diabetes y COVID - 19 . *Endocrinnología, Diabetes y Nutrición- SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN (SEEN)*, 1 - 13 .

Santillan, D. L., Alarcón, D. A., & Jara, M. V. (2021). *Factores que intervienen en la adherencia al tratamiento farmacológico de hipertension arterial y diabetes en los adultos mayores del Centron de salud Imbaya de Atuntaqui .* IBARRA - ECUADOR : Universidad Técnica del Norte Instituto de Postgrado Maestria en salud Pública - Mencion enfermeria Familiar y Comunitaria .

Serra, P. S., Botet, J. p., Juana A. Flores -Le Roux, D. B., & Chillarón, J. J. (2019 - Barcelona, España). Dapagliflozina: Más allá del control glucémico en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 . *CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOESCLEROSIS- Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Barcelona, España- Departamento de Medicina, UniVersidad de Barcelona* , 3 -15 .

Soldevilla, B., & Domingo, M. P. (2021). Seguridad y tolerancia de los agonistas del receptor GLP-1. *MEDICINA CLÍNICA - ELSEVIER; Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital e Instituto de Investigación, Barcelona, España* , 1-14.

Valerón, P. F., L, P., & Velasco, d. P. (2021 Gran Canaria, España). Limitaciones de los fármacos dependientes de insulina para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 . *MEDICINA CLÍNICA - ELSEVIER; Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España; Departamento de Ciencias Médico-Quirúrgicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de las Plamas* , 2 -15 .