



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE  
HIPOGLUCEMIANTES ORALES EN PACIENTES CON  
DIABETES MELLITUS TIPO II**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO MÉDICA**

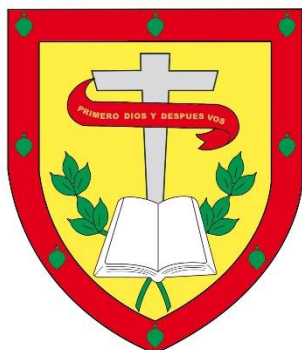
**AUTOR: CLAUDIA MARÍA APORTELA TÁRANO**

**DIRECTOR: MARÍA ALICIA VÁZQUEZ CALLE**

**AZOGUES – ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE  
HIPOGLUCEMIANTES ORALES EN PACIENTES CON DIABETES  
MELLITUS TIPO II

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICA

**AUTOR: CLAUDIA MARÍA APORTELA TÁRANO**

**DIRECTOR: MARÍA ALICIA VÁZQUEZ CALLE**

**AZOGUES – ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**Declaratoria de Autoría y Responsabilidad**

**Claudia María Aportela Tárano** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0959506049**. Declaro ser el autor de la obra: "Actualización en el tratamiento de hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus tipo II", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, 5 de febrero de 2024

F: .....

**Claudia María Aportela Tárano**

**C.I. 0959506049**

## CERTIFICACIÓN DE TUTOR

**Dra. María Alicia Vázquez Calle**

**DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA**

De mis consideraciones:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado “**Actualización en el tratamiento de hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus tipo II**”, realizado por **CLAUDIA MARÍA APORTELA TÁRANO**, con documento de identidad **0959506049**, previo a la obtención del título de Médico ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución bajo mi tutoría en todo el proceso por lo que certifico que el presente documento fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico y se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que está expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

**Azogues, 5 de febrero de 2024**



**Dra. María Alicia Vázquez Calle**

**Tutora**

## **Dedicatoria**

Llena de alegría y orgullo dedico este proyecto, el cual culminará una etapa de mi vida para iniciar otra. Al motor de mi vida, mi hijo Milan; a mis ejemplos a seguir, mis padres Giselle y Amaury; a los que siempre me impulsaron a no rendirme, mis abuelos, Gilberto y Milagros, y hermanos Christian y Harold que han sido mi apoyo moral, y me han apoyado desde un inicio de mi carrera a perseguir mis sueños. Anhele terminar esta etapa de mi vida para comenzar nuevos caminos dentro del campo de la medicina.

## **Agradecimiento**

Agradezco a mi madre que ha sido el pilar fundamental de mi vida, ya que me ha apoyado incondicionalmente en estos años y se ha sacrificado para ayudarme a conseguir mis metas y objetivos. En especial quisiera agradecer a mi abuelita en el cielo que siento que también me impulsa a no rendirme ante las adversidades y a la cual me hubiera gustado mostrarle mi título de médico una vez obtenido. A mi padre, que a pesar de la distancia siempre ha estado presente en cada etapa de mi vida. A mi hijo, mi fiel compañero e impulso de vida. Así como también quisiera agradecerle a mi abuelo que siempre me ha ayudado sin importar la hora o el tiempo que conleve.

## **Actualización en el tratamiento de hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus tipo II**

Claudia María Aportela Tárano, María Alicia Vázquez Calle

Universidad Católica de Cuenca, [emaportelat49@est.ucacue.edu.ec](mailto:emaportelat49@est.ucacue.edu.ec)

**Resumen:** Existe una amplia variedad de hipoglucemiantes orales disponibles para tratar la diabetes mellitus tipo II, dentro de los convencionales se encuentran: Biguanidas, sulfonilureas, meglitinidas, tiazolidinedionas, y por otro lado, los más novedosos como: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, inhibidores del transportador de Sodio/Glucosa 2, entre otros, que además de controlar la DM2, controla patologías asociadas como las de origen renal y cardíaco, aunque no se encuentren incluidos en el cuadro de medicamentos básicos de Ecuador, por los elevados costos que implican.

**Objetivo:** Actualizar los conocimientos sobre el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 con enfoque en los hipoglucemiantes orales.

**Metodología:** Revisión sistemática de enfoque cualitativo, esbozo documental no experimental a nivel descriptivo siguiendo las guías PRISMA.

**Resultados:** Para la elaboración de esta revisión se utilizaron 45 artículos: Elsevier (2), PubMed (6), NIH (3), Google (11), Scielo (5) y Cochrane(1). Se procedió a excluir 14 artículos por ser mayor a 5 años.

**Conclusiones:** Aunque la metformina continúa siendo el medicamento oral de primera instancia para la DM2, existen otras opciones terapéuticas que pueden ser utilizadas teniendo en cuenta las comorbilidades de cada paciente, para elegir la opción óptima según su condición, disminuyendo de esta manera la aparición de complicaciones, mejorar su estilo de vida y reducir el riesgo cardiovascular.

*Palabras clave:* hipoglucemiantes orales, diabetes mellitus tipo II, Ecuador

*Update on the Treatment of Oral Hypoglycemic Agents in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*

**Abstract:** A wide variety of oral hypoglycemic agents are available for treating Type 2 diabetes mellitus (T2DM). Conventional options include Biguanides, sulfonylureas, meglitinides, and thiazolidinediones, while newer ones like dipeptidyl peptidase four inhibitors, Sodium/Glucose transporter two inhibitors, among others, not only control T2DM but also manage associated pathologies of renal and cardiac origin. However, these medications are not included in Ecuador's basic drug regimen due to the high costs involved.

**Objective:** To update knowledge on treating Type 2 diabetes mellitus, focusing on oral hypoglycemic agents.

**Methodology:** A qualitative systematic review was conducted, and a non-experimental documentary outline was developed at a descriptive level following PRISMA guidelines.

**Results:** For this review, 45 articles from Elsevier (2), PubMed (6), NIH (3), Google (11), SciELO (5), and Cochrane (1) databases were examined. Fourteen articles did not meet the established timeframe for publication.

**Conclusions:** Although metformin remains the first-line oral medication for T2DM, other therapeutic options can be considered, considering each patient's comorbidities. Choosing the optimal option based on their condition can decrease complications, improve their lifestyle, and reduce cardiovascular risk.

**Keywords:** Oral hypoglycemic agents, Type 2 Diabetes Mellitus, Ecuador

## Índice:

1. Introducción.....	1
2. Objetivos .....	2
2.1. Objetivo General .....	2
2.2. Objetivos específicos .....	2
3. Pregunta guía.....	2
4. Diseño Metodológico .....	3
4.1. Base de datos.....	3
4.2. Resultados .....	7
4.3. Diagrama de flujo.....	7
4.4. Organización de la información.....	8
5. Antecedentes .....	16
6. Planteamiento del problema.....	17
7. Justificación .....	19
8. Actualización en el tratamiento de hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus tipo II .....	20
9. Discusión .....	31
10. Conclusiones .....	33
11. Recomendaciones .....	34
12. ASPECTOS BIOÉTICOS Y SOCIALES .....	35
DIFUSIÓN DE RESULTADOS.....	35
13. PLANIFICACIÓN (CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES).....	35
14. PRESUPUESTO .....	36
15. Bibliografía .....	37

## **1. Introducción**

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una pandemia que incide sobre un sinnúmero de individuos en el mundo entero. Una de las posibles causas se relaciona con la resistencia a la insulina, por su falta en la producción de la hormona, defecto en el receptor y por destrucción autoinmune de esta; lo que lleva a una descompensación caracterizada por hiperglicemia. El último atlas de la federación internacional de diabetes (2021) reportó la existencia global de 537 millones de personas, 541 millones de individuos presentan intolerancia a la glucosa en ese mismo año, entre todos los tipos de diabetes más del 90% pertenecen a la diabetes mellitus tipo 2, la progresión anual de esta condición varía entre 5 a 10%. Uno de los pilares en el tratamiento de la diabetes tipo 2 es el uso de hipoglucemiantes orales, en el transcurso de los años, ha habido avances significativos en el entendimiento de este padecimiento y en la evolución de nuevas terapias (1–3)

En las últimas décadas, se ha acumulado una cantidad considerable de evidencia científica que respalda la importancia de un enfoque individualizado y multifactorial en el manejo de DM2. Los objetivos terapéuticos van más allá de simplemente reducir la hiperglicemia, ya que se busca prevenir complicaciones, optimizar el bienestar del paciente y reducir el riesgo cardiovascular. En este contexto, se han desarrollado y perfeccionado diversos tipos de hipoglucemiantes orales que actúan de diferentes maneras en el organismo. Desde las clásicas sulfonilureas y biguanidas hasta las más recientes incretinas y análogos de insulina, la variedad de opciones terapéuticas ha aumentado considerablemente. La elección del tratamiento adecuado para un paciente en particular depende de una serie de factores, como su nivel de glucosa en sangre, su perfil de riesgo cardiovascular, edad, estado de salud general y sus particularidades personales. Además, la medicina de precisión ha cobrado relevancia, permitiendo un enfoque aún más individualizado al considerar la genética y las características específicas de cada paciente (3,4)

En esta actualización, exploraremos los últimos reportes investigativos y recomendaciones en el tratamiento de la DM 2 con hipoglucemiantes por vía oral. También discutiremos los beneficios, efectos secundarios y consideraciones clave para facilitar el trabajo de los médicos y pacientes en la toma de decisiones informadas sobre el manejo óptimo de esta enfermedad crónica.

## **2. Objetivos**

### **2.1.Objetivo General**

Actualizar los conocimientos sobre el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 con enfoque en los hipoglucemiantes orales

### **2.2.Objetivos específicos**

- Realizar un breve recordatorio sobre los aspectos básicos de la DM 2 y conocer la condición actual de este problema de salud en nuestro país
- Detallar cuales son los hipoglucemiantes orales convencionalmente manejados en el tratamiento de DM2.
- Conocer cuáles son los nuevos hipoglucemiantes orales disponibles actualmente en el mercado y su repercusión en el tratamiento de DM2.

## **3. Pregunta guía**

¿Cuáles son las actualizaciones en hipoglucemiantes orales en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2?

#### 4. Diseño Metodológico

**Tipo de estudio:** Revisión sistemática de enfoque cualitativo, esbozo documental no experimental y descriptiva organizada bajo la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis).

**Estrategias de búsqueda:** Se recopilará publicaciones de distintas bases científicas indexadas tales como SCIELO, PUBMED, GOOGLE SCHOLAR, NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NIH), ELSEVIER, para la recolección de documentos de índole científica, revisiones sistemáticas, estudios de casos y controles entre otros se utilizará palabras clave como: diabetes mellitus tipo 2, hipoglucemiantes oral, nuevos hipoglucemiantes, GLP-1, ISGLT2. Los artículos incluidos corresponderán al último quinquenio.

#### Criterios de Inclusión:

- Publicaciones indexadas a bases de datos científicas
- Publicaciones en diferentes idiomas
- Literatura publicada en el último quinquenio

#### Criterios de Exclusión:

- Artículos científicos, revisiones sistemáticas o literatura gris que sobrepase los 5 años de antigüedad
- Estudios sobre los hipoglucemiantes que sean administrados por vía intravenosa o subcutánea
- Publicaciones de paga
- Publicaciones en otro idioma que no sea inglés o español

#### 4.1. Base de datos

N	Base de Datos	Título	Año	Idioma	Tipo de estudio	Enlace
1	Google Académico	Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019	2019	Español	Guía de práctica Clínica	<a href="https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf">https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf</a>
2		Diabetes mellitus tipo 2 y su nueva terapia farmacológica y no farmacológica, revisión de la bibliografía	2023	Español	Revisión Bibliográfica	<a href="http://www.investigarmqr.com/ojs/index.php/mqr/article/view/550/2211">http://www.investigarmqr.com/ojs/index.php/mqr/article/view/550/2211</a>

3		Diabetes, Control y tratamiento	2015	Español	Guía de práctica clínica	<a href="https://www2.uned.es/pea-nutricion-y-dietetica-I/guia/PDF/Guia%20de%20Alimentacion%20y%20Salud%20-%20Diabetes.pdf">https://www2.uned.es/pea-nutricion-y-dietetica-I/guia/PDF/Guia%20de%20Alimentacion%20y%20Salud%20-%20Diabetes.pdf</a>
4		Comportamiento epidemiológico de la diabetes mellitus tipo 2 y sus factores de riesgo en pacientes adultos en la consulta externa del Hospital Básico de Paute, Azuay – Ecuador	2018	Español	Estudio de Campo	<a href="https://www.revhipertension.com/rh_2_2018/13_comportamiento_epidemiologico.pdf">https://www.revhipertension.com/rh_2_2018/13_comportamiento_epidemiologico.pdf</a>
5						
6		Diabetes Mellitus tipo 2. Guía de Práctica clínica (GPC)	2017	Español	Guía de práctica Clínica	<a href="https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/02/GPC_diabetes_mellitus_2017.pdf">https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/02/GPC_diabetes_mellitus_2017.pdf</a>
7						
8		Diabetes mellitus tipo 2 en el Ecuador: revisión epidemiológica	2018	Español	Revisión Bibliográfica	<a href="https://www.researchgate.net/publication/329974623_Diabetes_mellitus_tipo_2_en_el_Ecuador_revision_epidemiologica">https://www.researchgate.net/publication/329974623_Diabetes_mellitus_tipo_2_en_el_Ecuador_revision_epidemiologica</a>
9		Guía de práctica clínica para la enfermedad renal diabética	2021	Español	Revisión Bibliográfica	<a href="https://doi.org/10.22265/acnef.81.561">https://doi.org/10.22265/acnef.81.561</a>
10						
11		Diabetes mellitus	2023	Español	Revisión Bibliográfica	<a href="https://revistasanitariadeinvestigacion.com/diabetes-mellitus/">https://revistasanitariadeinvestigacion.com/diabetes-mellitus/</a>
12						
13		Hospitalización en 2018 debido a diabetes mellitus en Ecuador: Un estudio de regresión geométrica	2020	Español	Estudio de regresión geométrica	<a href="https://www.researchgate.net/publication/346026543_Hospitalizacion_en_2018_debido_a_diabetes_mellitus_en_Ecuador_Un_estudio_de_regresion_geometrica">https://www.researchgate.net/publication/346026543_Hospitalizacion_en_2018_debido_a_diabetes_mellitus_en_Ecuador_Un_estudio_de_regresion_geometrica</a>
14		Evaluación de la prescripción de hipoglucemiantes orales en población adulta contra diabetes mellitus tipo 2	2020	Español	Estudio descriptivo y transversal	<a href="https://revistas.uautonoma.cl/index.php/ijmss/article/view/632/1079">https://revistas.uautonoma.cl/index.php/ijmss/article/view/632/1079</a>
15		Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2	2023	Español	Revisión Bibliográfica	<a href="https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/view/5300/8026">https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/view/5300/8026</a>
16		Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el tratamiento de la diabetes mellitus	2020	Español	Revisión Bibliográfica	<a href="https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubend/rce-2020/rce2031.pdf">https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubend/rce-2020/rce2031.pdf</a>
17	Scielo	Uso de empagliflozina en pacientes diabéticos tipo 2 con insuficiencia cardíaca	2022	Español	Estudio prospectivo, longitudinal	<a href="http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S2393-67972022000200004&amp;script=sci_arttext">http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S2393-67972022000200004&amp;script=sci_arttext</a>
18		Uso de empagliflozina en pacientes diabéticos tipo 2 con insuficiencia cardíaca	2022	Español	Estudio prospectivo, longitudinal	<a href="http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S2393-67972022000200004&amp;script=sci_arttext">http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S2393-67972022000200004&amp;script=sci_arttext</a>
19		Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 dirigido a pacientes con sobrepeso y obesidad	2019	Español	Revisión Bibliográfica	<a href="https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0186-48662019000400525">https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0186-48662019000400525</a>
20		Tendencias y análisis espacio-temporal de la mortalidad por diabetes mellitus en Ecuador, 2001-2016	2020	Español	Estudio ecológico mixto	<a href="https://scielosp.org/article/rcsp/2020.v46n2/e1314/es/">https://scielosp.org/article/rcsp/2020.v46n2/e1314/es/</a>

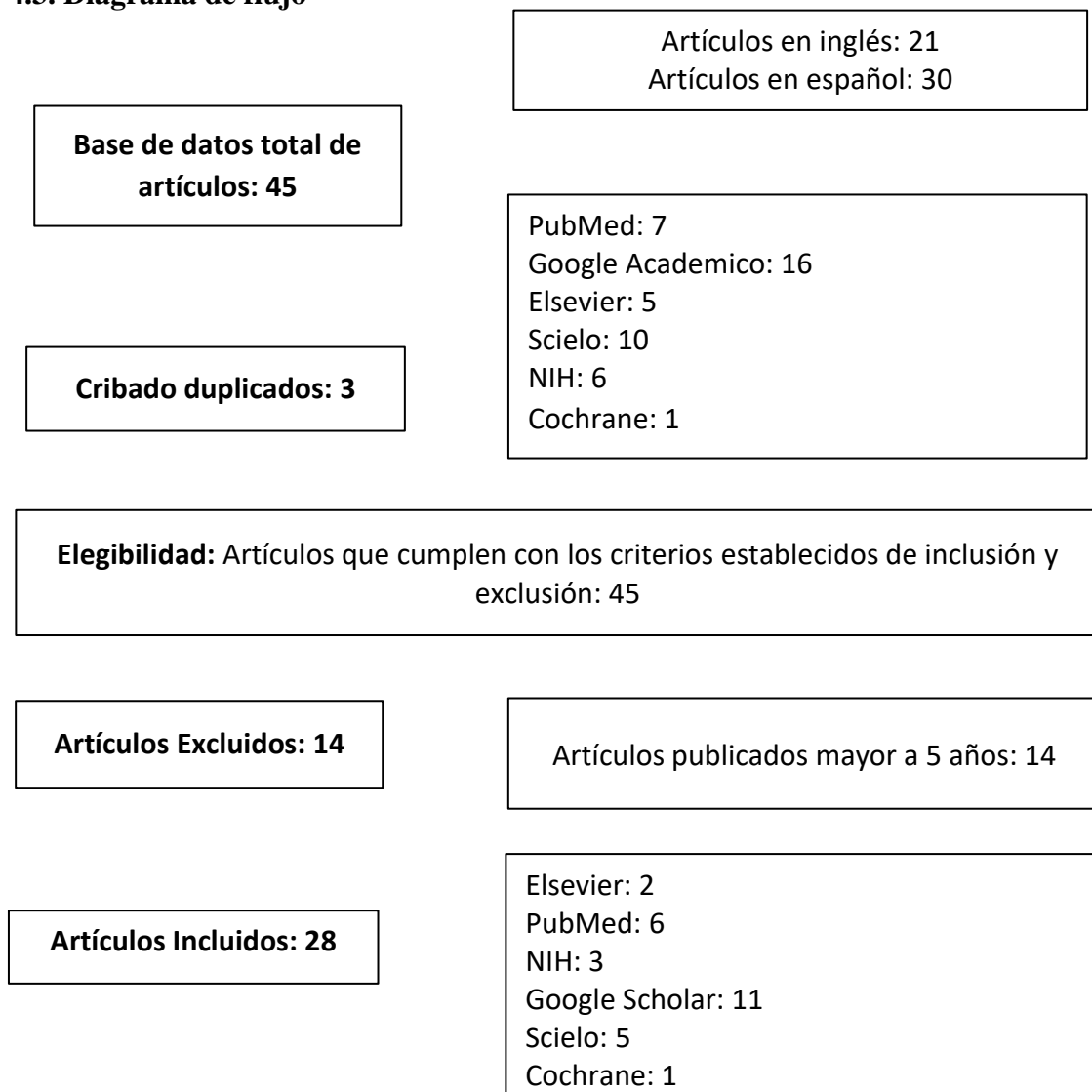
21		Antidiabéticos orales y su interacción con medicamentos modificadores de enfermedad	2020	Español	Revisión Bibliográfica	<a href="http://scielo.iics.una.py/scielo.php?pid=S2312-38932020000100107&amp;script=sciarttext">http://scielo.iics.una.py/scielo.php?pid=S2312-38932020000100107&amp;script=sciarttext</a>
22		Gliflozinas: más que antidiabéticos orales. Una breve revisión de la literatura	2021	Español	Revisión Bibliográfica	<a href="http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-04202021000201401&amp;script=sciarttext#B17">http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-04202021000201401&amp;script=sciarttext#B17</a>
23		Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el tratamiento de la diabetes mellitus	2020	Español	Revisión Bibliográfica	<a href="https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubend/rce-2020/rce2031.pdf">https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubend/rce-2020/rce2031.pdf</a>
24		Definición, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus	2012	Español	Revisión Bibliográfica	<a href="http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sciarttext&amp;pid=S1690-31102012000400003">http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sciarttext&amp;pid=S1690-31102012000400003</a>
25		Diabetes mellitus tipo 1	2018	Español	Revisión Bibliográfica	<a href="http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sciarttext&amp;pid=S1024-06752008000200006">http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sciarttext&amp;pid=S1024-06752008000200006</a>
26		Diabetes mellitus: actualización	2000	Español	Revisión Bibliográfica	<a href="https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sciarttext&amp;pid=S0001-60022000000200005">https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sciarttext&amp;pid=S0001-60022000000200005</a>
27		Drug Companies' Liability for the Opioid Epidemic	2017	Inglés	Revisión Bibliográfica	<a href="https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1710756?query=recirc_inIssue_bottom_article">https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1710756?query=recirc_inIssue_bottom_article</a>
28		Bexagliflozin: First Approval	2023	Inglés	Revisión Bibliográfica	<a href="https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-023-01848-x">https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-023-01848-x</a>
29		A Pharmacological and Clinical Overview of Oral Semaglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes	2021	Inglés	Revisión Bibliográfica	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8217049/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8217049/</a>
30		Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2019	2018	Inglés	Guía de práctica clínica	<a href="https://diabetesjournals.org/care/article/42/Supplement_1/S90/31113/9-Pharmacologic-Approaches-to-Glycemic-Treatment">https://diabetesjournals.org/care/article/42/Supplement_1/S90/31113/9-Pharmacologic-Approaches-to-Glycemic-Treatment</a>
31	PubMed	Effects of Sotagliflozin Added to Insulin in Patients with Type 1 Diabetes	2017	Inglés	Ensayo de fase 3, doble ciego	<a href="https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1708337?url_ver=Z39.88-2003&amp;rfr_id=ori:rid:crossref.org&amp;rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov">https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1708337?url_ver=Z39.88-2003&amp;rfr_id=ori:rid:crossref.org&amp;rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov</a>
32		SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials	2018	Inglés	Revisión sistemática y metanálisis	<a href="https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(18)32590-X/fulltext">https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(18)32590-X/fulltext</a>
33		Efficacy of DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, and SGLT2 inhibitors as add-ons to metformin monotherapy in T2DM patients: a model-based meta-analysis	2018	Inglés	Metanálisis	<a href="https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcp.13807">https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcp.13807</a>
34	Elsevier	Características, diagnóstico y tratamiento de la diabetes	2001	Español	Revisión Bibliográfica	<a href="https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-caracteristicas-diagnostico-tratamiento-diabetes-13018328">https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-caracteristicas-diagnostico-tratamiento-diabetes-13018328</a>
35		Type II diabetes mellitus: a review on recent drug-based therapeutics	2020	Inglés	Revisión Bibliográfica	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S075333222030901X?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S075333222030901X?via%3Dihub</a>

36		la diabetes mellitus tipo 2	2002	Español	Revisión Bibliográfica	<a href="https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-la-diabetes-mellitus-tipo-2-13025480">https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-la-diabetes-mellitus-tipo-2-13025480</a>
37		Diabetes mellitus. Criterios diagnósticos y clasificación. Epidemiología. Etiopatogenia. Evaluación inicial del paciente con diabetes	2016	Español	Revisión Bibliográfica	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304541216301421">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304541216301421</a>
38		Estrategia terapéutica en el paciente diabético (II). Hipoglucemiantes orales. Consejos al paciente	2020	Español	Revisión Bibliográfica	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304541220302262">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304541220302262</a>
39		Epidemiología y control clínico de la diabetes mellitus tipo 2 y sus comorbilidades en España (estudio e-Control)	2016	Español	Revisión Bibliográfica	<a href="https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-epidemiologia-control-clinico-diabetes-mellitus-S0025775317306188?covid=Dr56DrLjUdaMjzAgze452SzSInMN&amp;rfr=truhgiz&amp;y=kEzTXsahn8atJufRpNPuIGh67s1">https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-epidemiologia-control-clinico-diabetes-mellitus-S0025775317306188?covid=Dr56DrLjUdaMjzAgze452SzSInMN&amp;rfr=truhgiz&amp;y=kEzTXsahn8atJufRpNPuIGh67s1</a>
40	NIH	Tirzepatide, a New Era of Dual-Targeted Treatment for Diabetes and Obesity: A Mini-Review	2022	Ingles	Revisión Bibliográfica	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9268041/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9268041/</a>
41						
42		A Pharmacological and Clinical Overview of Oral Semaglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes	2021	Ingles	Revisión Bibliográfica	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8217049/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8217049/</a>
43						
44		Mechanism of action of Imeglimin: A novel therapeutic agent for type 2 diabetes	2021	Ingles	Revisión Bibliográfica	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8049051/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8049051/</a>
45	Cochrane	Fármacos hipoglucemiantes para el tratamiento de la diabetes y la nefropatía crónica	2018	Español	Revisión sistemática y metanálisis	<a href="https://www.cochrane.org/es/CD011798/RENAL_farmacos-hipoglucemiantes-para-el-tratamiento-de-la-diabetes-y-la-nefropatia-cronica">https://www.cochrane.org/es/CD011798/RENAL_farmacos-hipoglucemiantes-para-el-tratamiento-de-la-diabetes-y-la-nefropatia-cronica</a>

## 4.2. Resultados

1. Se llevó a cabo una indagación de artículos científicos, exploraciones sistemáticas y metaanálisis, guías de práctica clínica, revisiones bibliográficas y capítulos de libros de plataformas de datos asociadas como son: Scielo, PubMed, Google Académico, NIH, Cochrane y Elsevier
2. Se revisó sistemáticamente cada publicación para incluirla como parte de esta exploración sistemática basándonos en los juicios de inclusión
3. La base de información mostrada figuró de 45 artículos, de estos 12 fueron destituidos, 3 se encontraban reiterados, 1 era de paga y 20 no efectuaban con el espacio de antigüedad. Los 28 artículos comprendidos fueron: Scielo 5 artículos, Elsevier 2 artículos, NIH 3 artículos, Google Académico 9 artículos, Cochrane 1 artículo y PubMed 6 artículos, estos se puntualizan en el tablón de distribución de la búsqueda.

## 4.3. Diagrama de flujo



#### 4.4. Organización de la información

N.º	Base de Datos	Autores y Revista	Artículo	Año	Idioma	Metodología	Objetivos y Resultados/ Conclusiones
1	Google Académico	Palacio Rojas, Marcos Bermúdez, Valmore Hernández, Juan Ajila, José Peñaloza, Yazmina Aguirre, Carlos <i>Revista Latinoamericana de Hipertensión</i>	Comportamiento epidemiológico de la diabetes mellitus tipo 2 y sus factores de riesgo en pacientes adultos en la consulta externa del Hospital Básico de Paute, Azuay – Ecuador	2018	Español	Se realizó un estudio descriptivo y transversal donde se seleccionaron a través de un muestreo no aleatorio, por conveniencia, a 135 pacientes, quienes acudieron a la consulta de medicina general del HBP entre agosto 2016 y enero 2017	<b>Objetivo:</b> Determinar el comportamiento epidemiológico de la diabetes tipo 2 y sus factores de riesgo en pacientes de la consulta de medicina general del Hospital Básico de Paute (HBP). <b>Resultados:</b> El 40% de los pacientes correspondió al grupo etario de 18 a 35 años, con mayor porcentaje del sexo femenino (74,1%) y con un 51,9% de procedencia urbana; del total de la muestra, se observó un 63% de sobrepeso u obesidad, observándose que 52 pacientes presentaron DM2, representando un 38,5% del total de la muestra.
2		Ministerio de Salud Pública del Ecuador	Diabetes Mellitus tipo 2. Guía de Práctica clínica (GPC)	2017	Español	Esta guía fue adaptada mediante la metodología ADAPTE 2.0 El proceso de adaptación incluyó la revisión por pares de la guía para su adaptación al contexto nacional y reuniones de consenso y validación del manejo farmacológico.	<b>Objetivo:</b> Proporcionar a los profesionales de salud recomendaciones clínicas basadas en la mejor evidencia científica, dirigidas a la prevención, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de esta enfermedad.
3		Alicia Zavala-Calahorrano, Erick Fernández <i>Revista Universitaria con proyección científica, académica y social</i>	Diabetes mellitus tipo 2 en el Ecuador: revisión epidemiológica	2018	Español	Se realizó una revisión bibliográfica sistemática dentro de las bases de datos PubMed, Web of sciences, Proquest de los últimos cinco años de estadísticas en sobre diagnóstico, hospitalización, morbimortalidad y complicaciones de diabetes en Ecuador.	<b>Objetivo:</b> Realizar una revisión científica sistemática crítica de la literatura acerca de los aspectos más relevantes de la epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2 en el Ecuador. <b>Resultados:</b> En el Ecuador se evidencia un incremento significativo de la mortalidad en los últimos años a causa de la DM2, con un total de 4895 defunciones en el año 2017, lo cual podría incrementar debido al aumento factores de riesgo asociados como: obesidad, dislipidemia, sedentarismo, tabaquismo, entre otros. Además, se encontró una relación directa entre la situación socioeconómica baja y el desarrollo de la enfermedad.

4	Casanova Moreno, Daimy Casanova Moreno, María Acosta Martínez, Ismary et al  <i>International Journal of Medical and Surgical Sciences</i>	Evaluación de la prescripción de hipoglucemiantes orales en población adulta contra diabetes mellitus tipo 2	2020	Español	Estudio descriptivo y transversal	<b>Objetivo:</b> El objetivo de este estudio fue evaluar la calidad de la prescripción de hipoglucemiantes orales en pacientes atendidos en consultorios del médico de la familia del Policlínico Universitario Hermanos Cruz, municipio Pinar del Río, Cuba <b>Resultados:</b> Predominó la edad de 40-49 años, el sexo femenino y entre 5-10 años de evolución de la enfermedad. No se usó la primera línea de tratamiento en el 43,6 % de los casos, ningún caso tenía estudios de laboratorio para el uso de la Metformina. La prescripción y dosis fue adecuada no así su uso racional.
5	Aguilar Salinas, Carlos Aschner, Pablo  <i>Revista de la ALAD</i>	Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019	2019	Español	Guía de práctica Clínica	La revista de la ALAD es el órgano de difusión científica de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. Su función es publicar artículos relacionados con la diabetología y sus patologías asociadas producidos en Latinoamérica. Esta publicación está dirigida única y exclusivamente a los profesionales de la salud
6	Secretaria Nacional de Planificación  <i>Gobierno del Ecuador</i>	Plan de Creación de Oportunidades 2021-2025	2021	Español	Página Web	La Constitución de la República señala que es deber primordial del Estado “planificar el desarrollo nacional, erradicar la pobreza, promover el desarrollo sustentable y la redistribución equitativa de los recursos y la riqueza, para acceder al buen vivir”. Enmarcado en ello, la Constitución (artículo 280) establece que al Plan Nacional de Desarrollo se sujetarán las políticas, programas y proyectos públicos; la programación y ejecución del presupuesto del Estado; y la inversión y la asignación de los recursos públicos
7	Concepción Berta Bonel Torrero <i>Revista Sanitaria de Investigación</i>	Diabetes mellitus	2023	Español	Revisión Bibliográfica	El manejo crónico de esta patología representa un reto para el personal de salud, por esta razón la prevención, el diagnóstico y tratamiento precoz y el abordaje integral son fundamentales.
8	Rico Jorge, Anaya Marco, Lopera John, et al.  <i>Revista Colombiana de Nefrología</i>	Guía de práctica clínica para la enfermedad renal diabética	2021	Español	Guía de práctica clínica	<b>Objetivo:</b> el propósito de esta guía es adoptar recomendaciones vigentes y con potencial de implementación para la tamización, diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad renal diabética en Colombia, a partir de guías de práctica clínicas actualizadas y de mejor calidad metodológica <b>Resultados:</b> en total se seleccionaron cuatro Guías Práctica Clínica que responden a las preguntas de interés e incluyen los aspectos priorizados en el alcance de esta adopción, dada la ausencia de una sola guía que respondiera a todas las preguntas planteadas.

9	Ernesto Ponsot Balaguer  <i>RISTI - Revista Ibérica de Sistemas e Tecnologías de Informação</i>	Hospitalización en 2018 debido a diabetes mellitus en Ecuador: Un estudio de regresión geométrica	2020	Español	Estudio de regresión geométrica	Se estudia el número de días de hospitalización reportados en el Registro Estadístico de Camas y Egresos Hospitalarios, 2018, en Ecuador, en función de las variables explicativas Provincia de ubicación del centro hospitalario, Sexo del paciente, Edad, Etnia, Provincia de residencia habitual del paciente y Causa específica.
10	Diana Esther Ruano, Josué Ruano, Daniela Yépez, et al  <i>Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar</i>	Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo	2023	Español	Revisión Bibliográfica	La revisión abordó la necesidad de modificar estilos de vida, sintetiza algunas características farmacológicas en cada grupo, se mostró un novedoso arsenal terapéutico como alternativa de impacto. Propuso la combinación de dos y tres medicamentos hipoglucemiantes con la finalidad de alcanzar niveles deseados de glucemias y disminuir reacciones adversas. Expuso un algoritmo integrador para el manejo práctico de la diabetes, que favorece el desempeño médico en la atención primaria y secundaria
11	José Hernández Rodríguez Yuri Arnold Domínguez Olga María Moncada Espinal  <i>Revista Cubana de Endocrinología</i>	Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el tratamiento de la diabetes mellitus	2020	Español	Revisión Bibliográfica	<b>Objetivo:</b> Describir la función de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el tratamiento de la diabetes mellitus <b>Conclusiones:</b> La administración de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa induce cambios favorables en la hemoglobina glucosilada, el peso corporal y la presión arterial, además de presentar un bajo riesgo de hipoglucemia. Aunque constituyen un grupo farmacológico que puede ser utilizado como monoterapia, con mayor frecuencia son usados como coadyuvantes en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus
12	Benavides, Evelyn Reyes, Estefanía  <i>Journal Scientific</i>	Diabetes mellitus tipo 2 y su nueva terapia farmacológica y no farmacológica, revisión de la bibliografía	2023	Español	Revisión Bibliográfica	<b>Objetivo:</b> Este artículo analiza la literatura actual sobre las novedosas terapias medicamentosas y no medicamentosas para tratar la DM2. <b>Resultados:</b> Se identificaron varias nuevas terapias farmacológicas, incluyendo nuevos agentes hipoglucemiantes, así como enfoques no farmacológicos que incluyen cambios dietéticos, ejercicio y cambios del estilo de vida. Aunque la efectividad de estos tratamientos varió, se encontró que varios mejoraron el control glucémico y redujeron el riesgo de efectos negativos. Además, algunos tratamientos mostraron beneficios para bajar de peso y mejorar los factores de riesgo cardiovasculares.

13	NIH	Vivek P. Chavda, Jinal Ajabiya, Divya Teli, Joanna Bojarska y Vasso Apostolopoulos  <i>Molecules</i>	Tirzepatide, a New Era of Dual-Targeted Treatment for Diabetes and Obesity: A Mini-Review	2022	Ingles	Revisión Bibliográfica	La prevalencia de la obesidad y la diabetes es un problema mundial creciente, especialmente en los países desarrollados, y se conoce como las epidemias gemelas. Como tal, se necesitan enfoques de tratamiento avanzados. La tirzepatida, conocida como "twincetin", es un "primero en su clase" y el único péptido-1 dual similar al glucagón (GLP-1) y agonista del receptor del péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), que puede reducir significativamente los niveles glucémicos y mejorar la sensibilidad a la insulina, así como reducir el peso corporal en más del 20% y mejorar el metabolismo de los lípidos
14		Andreas Andersen, Filip Krag Knop y Tina Vilsbøll  <i>Drugs</i>	A Pharmacological and Clinical Overview of Oral Semaglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes	2021	Ingles	Revisión Bibliográfica	La semaglutida oral (Rybelsus) es un agonista del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) (GLP-1RA) con un 94% de homología con el GLP-1 humano. Es el primer GLP-1RA desarrollado para administración oral, y comprende una co-formulación del péptido semaglutida con el potenciador de la absorción N-(8-[2-hidroxibenzoil] amino) caprilato de sodio
15		Sophie Hallakou-Bozec Guillaume Vial Micheline Kergoat et al  <i>Diabetes, Obesity &amp; Metabolism</i>	Mechanism of action of Imeglimin: A novel therapeutic agent for type 2 diabetes	2021	Ingles	Revisión Bibliográfica	Imeglimin es un nuevo agente oral en investigación, el primero de su clase, para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DT2). Se han completado varios ensayos pivotaes de fase III con evidencia de una disminución estadísticamente significativa de la glucosa y un perfil de seguridad y tolerabilidad generalmente favorable, incluida la ausencia de hipoglucemia grave. El mecanismo de acción de la imeglimina implica efectos duales: (a) amplificación de la secreción de insulina estimulada por glucosa (GSIS) y preservación de la masa $\beta$ celular; y (b) una mayor acción de la insulina, incluido el potencial de inhibición de la producción hepática de glucosa y la mejora de la señalización de la insulina tanto en el hígado como en el músculo esquelético.

16	PubMed	Sheridan M. Hoy <i>Drugs</i>	Bexagliflozin: First Approval	2023	Ingles	Revisión Bibliográfica	La bexagliflozina (BRENZAVVY) <sup>TM</sup> es un potente inhibidor del transportador 2 de sodio-glucosa administrado por vía oral (SGLT-2). Está siendo desarrollado por TheracosBio para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DT2) y la hipertensión esencial, y en enero de 2023 recibió su primera aprobación en los Estados Unidos para su uso como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con DT2
17		DeMarsilis, Antea Reddy, Niyoti Boutari, Chrysoula Filippaios, Andreas Sternthal, Elliot Katsiki, Niki Mantzoros, Christos <i>Metabolism: Clinical and Experimental</i>	Pharmacotherapy of type 2 diabetes: An update and future directions	2022	Ingles	Revisión Bibliográfica	La diabetes tipo 2 (DT2) es una enfermedad ampliamente prevalente con comorbilidades significativas. Se recomienda un enfoque de tratamiento personalizado. Se debe considerar el mecanismo de acción, la administración, las indicaciones, los efectos secundarios y el costo de los medicamentos antidiabéticos disponibles. Los inhibidores de GLP-1 AR y SGLT-2 ofrecen un perfil de efectos secundarios favorable y excelentes resultados cardiovasculares y renales. Se discuten los objetivos de los nuevos agentes terapéuticos de DT2 actualmente en desarrollo
18		American Diabetes Association <i>Diabetes Care</i>	Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2019	2018	Ingles	Guía de práctica clínica	Los "Estándares de atención médica en diabetes" de la Asociación Americana de la Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) incluyen las recomendaciones actuales de práctica clínica de la ADA y tienen como objetivo proporcionar los componentes de la atención de la diabetes, los objetivos y pautas generales del tratamiento, y las herramientas para evaluar la calidad de la atención.
19		Satish K. Garg, M.D., Robert R. Henry <i>The New England Journal of Medicine</i>	Effects of Sotagliflozin Added to Insulin in Patients with Type 1 Diabetes	2017	Ingles	Ensayo de fase 3, doble ciego	Objetivos: Evaluamos la seguridad y eficacia de la sotagliflozina, un inhibidor oral de los cotransportadores de sodio-glucosa 1 y 2, en combinación con el tratamiento con insulina en pacientes con diabetes tipo 1. Resultados: Entre los pacientes con diabetes tipo 1 que recibían insulina, la proporción de pacientes que alcanzaron un nivel de hemoglobina glicosilada inferior al 7,0% sin hipoglucemia grave ni cetoacidosis diabética fue mayor en el grupo que recibió sotagliflozina que en el grupo placebo. Sin embargo, la tasa de cetoacidosis diabética fue mayor en el grupo de sotagliflozina.
20		Dr. Thomas A Zelniker	SGLT2 inhibitors for primary and secondary	2018	Ingles	Revisión sistemática y metanálisis	<b>Objetivo:</b> La magnitud del efecto de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2i) sobre

		Dr. Stephen D Wiviott Dr. Itamar Raz Kyungah Im, PhD  <i>The Lancet</i>	prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials				resultados cardiovasculares y renales y si la heterogeneidad se basa en Las características siguen sin definirse. <b>Resultados:</b> SGLT2i redujo los eventos cardiovasculares adversos mayores en un 11% (HR 0,89 [IC del 95%: 0,83-0,96], p=0,0014), con un beneficio que solo se observa en pacientes con aterosclerótica enfermedad cardiovascular (0,86 [0,80–0,93]) y no en los que no la tenían (1,00 [0,87–1,16]), p para interacción=0.0501).
21		Hiroyuki Inoue, Yoko Tamaki, Yushi Kashihara, Shota Muraki, Makoto Kakara, Takeshi Hirota, Ichiro Ieiri  <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i>	Efficacy of DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, and SGLT2 inhibitors as add-ons to metformin monotherapy in T2DM patients: a model-based meta-analysis	2018	Ingles	Metanálisis	<b>Objetivos:</b> El objetivo del presente estudio fue cuantificar los efectos hipoglucemiantes de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4i), los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1r) y los inhibidores del cotransportador de sodio glucosa 2 (SGLT2i) como tratamientos complementarios a la monoterapia con metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) mediante un metaanálisis basado en modelos (MBMA). <b>Resultados:</b> La exenatida una vez por semana, la liraglutida y la dulaglutida proporcionaron mejores efectos hipoglucemiantes entre los fármacos antidiabéticos analizados. El GLP-1r de acción prolongada parece ser más útil para los pacientes con DM2 que no se controlan adecuadamente con metformina en monoterapia.
22		Padhi, Santwana Nayak, Amit Kumar Behera, Anindita <i>Biomedicine and Pharmacotherapy</i>	Type II diabetes mellitus: a review on recent drug-based therapeutics	2020	Ingles	Revisión Bibliográfica	En el presente artículo de revisión, se ha intentado explorar la fisiopatología de la DM tipo II, los enfoques de tratamiento convencionales (monoterapia y terapia combinada), así como los enfoques de administración de fármacos basados en nano para el tratamiento de la DM
23	Elsevier	E. Lorenzo Hernández, P. Gallardo Jiménez, J.J. Mancebo Sevilla  <i>Medicine</i>	Estrategia terapéutica en el paciente diabético (II). Hipoglucemiantes orales. Consejos al paciente	2020	Español	Revisión Bibliográfica	Junto a los cambios en el estilo de vida, el tratamiento inicial en la mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 son las terapias no insulínicas. Dentro de ellas, disponemos actualmente de ocho grupos farmacológicos con diferentes mecanismos de acción, ventajas e inconvenientes, lo que nos permite individualizar el tratamiento para cada paciente en función de sus características. Metformina continúa siendo el tratamiento inicial de elección en los pacientes con diabetes tipo 2 y a ella se añadirán un segundo o tercer fármaco en caso necesario para alcanzar los objetivos glucémicos antes de plantear administrar insulina.

24	Cochrane	Lo C, Toyama T, Wang Y, Lin J, Hirakawa Y, Jun M, Cass A, Hawley CM  <i>Cochrane Data Bases</i>	Fármacos hipoglucemiantes para el tratamiento de la diabetes y la nefropatía crónica	2018	Español	Revisión sistemática y metanálisis	La diabetes es la causa más común de nefropatía crónica (NC). Debido a la disminución de la función renal y los cambios en la eliminación de los fármacos y la glucosa, el tratamiento de los pacientes con diabetes y NC es desafiante. Hay un mayor riesgo de hipoglucemia (nivel bajo de azúcar sanguíneo). Sin embargo, la mayoría de los fármacos hipoglucemiantes se han estudiado en pacientes con función renal casi normal. El objetivo de esta revisión es determinar la efectividad y la seguridad de los fármacos hipoglucemiantes en los pacientes con diabetes y NC.
25	Scielo	García, Zulay Cristancho, Diana. Et al.  <i>Revista Uruguaya de Medicina Interna</i>	Uso de empagliflozina en pacientes diabéticos tipo 2 con insuficiencia cardíaca	2022	Español	Estudio prospectivo, longitudinal	Objetivo: El objetivo de este trabajo es describir la experiencia en “vida real” de la empagliflozina en pacientes con diabetes mellitus 2 e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Resultados: Se incluyeron 25 pacientes Se incluyeron 25 pacientes (13 hombres) con edad media 61 años. La dosis objetivo de empagliflozina se alcanzó en el 95% de los pacientes. Se observó un descenso de peso, hemoglobina glicosilada y glicemia de ayunas.
26		Mellado Orellana, Raúl Salinas, Erika Sánchez, Diana  <i>Medicina interna de México</i>	Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 dirigido a pacientes con sobrepeso y obesidad	2019	Español	Revisión Bibliográfica	En la actualidad las recomendaciones basadas en evidencia están dirigidas a la intervención farmacológica, quirúrgica y cambios en el estilo de vida en el manejo de la obesidad como parte del tratamiento integral de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Los tratamientos farmacológicos tradicionales contra la diabetes mellitus tipo 2 pueden aumentar aún más el peso y esto puede disminuir los beneficios del control glucémico adecuado.
27		Solange Núñez-González Andrés Delgado-Ron Daniel Simancas-Racines  <i>Revista Cubana de Salud Pública</i>	Tendencias y análisis espacio-temporal de la mortalidad por diabetes mellitus en Ecuador, 2001-2016	2020	Español	Estudio ecológico mixto	Objetivos: Analizar los patrones temporales y espaciales de mortalidad por diabetes mellitus en Ecuador durante el periodo 2001-2016. Resultados: Durante el periodo 2001-2016 se registraron 57 788 defunciones por diabetes mellitus en el Ecuador. En el análisis de punto de inflexión las tasas ajustadas por edad en hombres reportaron un ascenso significativo del porcentaje de cambio anual de 2,4 % (2001-2016; p < 0,001) y en las mujeres ascendió al 1,50 % (2001-2016; p < 0,001).
28		Zúñiga, Andrés Vera, Víctor Bucaram, Jorge. Et al.	Antidiabéticos orales y su interacción con medicamentos modificadores de enfermedad	2020	Español	Revisión bibliográfica	El objetivo es dar a conocer que interacciones existen entre los ADO y los DMARDs, mediante la búsqueda de artículos de revisión, guías farmacológicas y estudios. El resultado más sobresaliente fue el hallazgo de un estudio que abarca el uso de un DPP-4 (inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4)

		<i>Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna</i>					específicamente Sitagliptina como efecto protector frente a la toxicidad producida por el metotrexato.
29		González Verónica <i>Revista Uruguaya de Cardiología</i>	Gliflozinas: más que antidiabéticos orales. Una breve revisión de la literatura	2021	Español	Revisión bibliográfica	La diabetes mellitus, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica tienen alta prevalencia en la población. Asimismo, estas patologías están comprendidas en un “círculo vicioso” porque comparten mecanismos fisiopatológicos que predisponen a su coexistencia en un mismo paciente, incrementando significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares. Recientemente se han agregado al arsenal terapéutico las Gliflozinas, un grupo de fármacos con beneficios en las tres enfermedades mencionadas.

## **5. Antecedentes**

La prevalencia a nivel global de la DM2 ha aumentado de forma dramática, de 108 millones de individuos en el 1980 a alrededor de 422 millones en el año 2014, es decir, en el espacio de 34 años las personas con DM2 se cuadruplicaron y la mortalidad prematura de esta enfermedad se incrementó en un 5% entre el 2000 y 2016. Al año 2018 se presenta una prevalencia en nuestro país de 8,5% de DM. De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes en 2015 se registraron 415 millones de personas adultas comprendidas en edades de 20 a 79 años diagnosticadas con diabetes a nivel global dentro de las cuales se incluían 193 millones sin diagnosticar, también se mencionó que existen aproximadamente 318 millones de adultos con variación a la flexibilidad de glucosa, lo cual los coloca en alto conflicto de presentar diabetes durante los inmediatos años. Para 2040 se tanea que a nivel mundial 642 millones de individuos padecerán esta enfermedad, 1 de cada 10 adultos actualmente padece diabetes mellitus tipo 2 (1,5)

## **6. Planteamiento del problema**

La Diabetes Mellitus (DM) es una patología crónica no transmisible cuya etiología es compleja, esta enfermedad requiere cuidado médico incesante, estableciendo así un inconveniente de salud pública con múltiples complicaciones para los individuos que la sufren y necesita atenciones asociadas a la salud de manera permanente debido a que no tiene cura. Enfatizando a escalas globales, en el tiempo ha concurrido una elevación significativa en la prevalencia de DM con 23,5 millones de personas > 20 años padeciéndola, es decir, el 10,7% de la población del mundo, además se atribuye que las cifras de defunción por DM son de aproximadamente 4,6 millones anuales. La frecuencia de esta es más notoria en países desarrollados, a pesar de esto, el incremento proporcional de la enfermedad es más grande en países en vías de desarrollo, se cree que esta tendencia continuara en crecimiento durante los años venideros, observando en Latinoamérica que las ciudades poseen controles de prevalencia dos veces más que en áreas remotas (1,3,4)

En el año 2014 a nivel nacional, se comunicó que edades comprendidas entre 10 a 59 años mostró una incidencia de DM de 2,7% con mayor frecuencia en los pacientes entre 30 a 59 años con un 4,1% de prevalencia, es importante considerar que el riesgo de DM incrementa con la edad debido a razones biológicas lo cual explicaría la tendencia al incremento de esta patología en los grupos etarios de mayor edad. La DM deriva en elevados costos económicos tanto para el sector público como para el paciente y sus familiares, se estima que provoca con elevados costos monetarios de forma directa e indirecta que llegan a los 10.000 dólares por paciente cada año, esta cantidad puede variar según las complicaciones y tratamiento de cada paciente además dichas complicaciones que en ocasiones llevan un control inadecuado reduciendo la característica propia de vida de los pacientes que la padecen. Esta patología se encuentra entre las primeras causas que ocasionan inhabilidad laboral disminuyendo la producción y el progreso. Los hipoglucemiantes orales son medicamentos utilizados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 para auxiliar a alcanzar la euglicemia. De manera que estos fármacos se ingieren por vía oral y actúan de diversas maneras para perfeccionar la utilización de la insulina o reducir la glucogenólisis y gluconeogénesis, procesos que aportan glucosa a la sangre, el más representativo de este grupo es la metformina, seguido por la glibenclamida, sin embargo, en la actualidad en otros países se dispone de nuevos hipoglucemiantes orales que además de controlar la DM, controla patologías asociadas a esta, como aquellas de origen renal y cardíaco, estos son principalmente los inhibidores

de la alfa-glucosidasa y los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2), estos debido a sus altos costos no están actualmente incluidos en el cuadro de medicamentos básicos de nuestro país. Por todo lo expresado anteriormente es que la DM2 constituye un problema de salud pública por lo cual el personal médico debe conocer cuáles son los medicamentos óptimos para el tratamiento de esta patología lo que nos lleva a la pregunta guía que fungirá como base de esta revisión ¿Cuáles son los nuevos hipoglucemiantes orales en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2?(1–3)

## **7. Justificación**

A lo largo de los años, hemos avanzado en nuestra comprensión de la diabetes mellitus, se han descubierto nuevas vías biológicas y mecanismos subyacentes que contribuyen a la enfermedad. Esto ha llevado al desarrollo de medicamentos más específicos y efectivos. La investigación continua ha arrojado nuevas evidencias sobre la efectividad y la bioseguridad de los hipoglucemiantes orales existentes y emergentes. En Ecuador el estudio de Núñez, Delgado y Simancas nos dicen que durante la etapa 2001-2016 ocurrieron 57 788 fallecimientos por DM en el país. Ponsot Balaguer mencionó que según el Registro Estadístico de Camas y Egresos Hospitalarios (ECEH) en el 2018, informado por el (INEC) en septiembre de 2019 identificó que, de las 1532 procedencias de ingreso al área de hospitalización, la más alta incidencia correspondió a la DM no insulino dependiente y la que menor frecuencia se encontró es la DM asociada con malnutrición por defecto. Palacio Rojas et al en su estudio realizado en Paute halló una elevada incidencia de DM2 en su población con una relación estadísticamente significativa con la edad y el índice de masa corporal mayor a 30kg/m<sup>2</sup>. Estos trabajos realizados en Ecuador muestran la situación actual de la diabetes mellitus en nuestro país y evidencian que las tasas de mortalidad y hospitalización por esta enfermedad siguen en incremento, esto refuerza el objetivo de nuestro trabajo de proponer una investigación actual sobre los hipoglucemiantes orales la cual está en concordancia con las líneas de investigación del Ministerio de Salud Pública del Ecuador “Salud y Bienestar por Ciclos de Vida”, de acuerdo con las políticas del Plan Nacional Creando Oportunidades 2021-2025, específicamente con el objetivo 6.1: “Mejorar las condiciones para el ejercicio del derecho a la salud de manera integral, abarcando la prevención y promoción, enfatizando la atención a mujeres, niñez y adolescencia, adultos mayores, personas LGBTI + y todos aquellos en situación de vulnerabilidad”. Por tanto, esta revisión se justifica en la necesidad del personal médico de conocer el arsenal de fármacos hipoglucemiantes orales actualmente aprobados proporcionando una guía al médico general, y que, a pesar de no disponer en nuestro país, es importante tener información sobre sus beneficios en el tratamiento de DM 2 (1,6–8)

## **8. Actualización en el tratamiento de hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus tipo II**

La DM2 es una patología endocrino-metabólica que se identifica por un cambio crónico de hiperglicemia causada por mal funcionamiento de la secreción y acción de la insulina, además existe alteración metabólica a nivel lipídico, proteínico y de los glúcidos que se desencadena por anomalías en la elaboración y utilización eficaz de la insulina lo cual origina complicaciones micro y macrovasculares crónicas. Esto ocasiona defectos múltiples en el organismo tales como la resistencia a la insulina en los tejidos insulino-dependientes con un desperfecto gradual del funcionamiento del páncreas y daño estructural en las células beta de este órgano (1–3)

Según la Organización Mundial de la Salud solamente en 2016 hubo 1.5 millones de fallecimientos al año por DM2 a nivel global y se cree que incrementara a 700 millones de individuos en el 2045. La patología cardiovascular aterosclerótica en pacientes < 70 años es la primera causa de fallecimiento como comorbilidad a nivel mundial llegando a 16 millones de fallecimientos anuales. En 2021 la incidencia global de la diabetes fue de 537 millones de personas, 541 millones de individuos presentan intolerancia a la glucosa en ese mismo año, entre todos los tipos de diabetes más del 90% pertenecen a la DM2, la progresión anual de esta condición varía entre 5 a 10% (3,4)

En 2014 en el país el (INEC) informó que la DM ocupó la II causa de mortandad; y la I siendo más usual en el sexo femenino y la III en el sexo masculino, en conjunto con las patologías isquémicas cardíacas, dislipidemia y ACV incrementan las atenciones primarias y egresos hospitalarios desde hace 20 años. En 2017 se reportaron 4895 muertes por DM, de los cuales 2889 eran hombres y 2606 eran mujeres, la DM 2 representó el 90,3% de muertes totales. La incidencia de DM en Ecuador va desde 10 a 59 años es de 2,7% con un acrecentamiento de 10,4% a los 30 años de vida, 12,3% a los 60 años y un 15,2% en las personas entre 60 a 64 años (2,3)

De la población mundial, 170 millones de personas sufren por DM cifras que serán duplicadas en el 2030. Por lo que se estima que en América Latina se supone un aumento de 148 % de personas con diabetes. Por otro lado, en Estados Unidos, cerca de 15,6 millones de personas padecen de DM2, y alrededor de 13,4 millones muestran una intolerancia a la glucosa. Tanto las formas agudas como las crónicas incidirán por lo menos a 10 millones de personas en Europa. La mayor parte de la incidencia en occidente

ondea entre 2% y 5% y aumentará rápidamente en continente asiático, provocado por los cambios en las conductas dietéticas ocurridas a partir de la última mitad del siglo pasado; mientras tanto que América Latina lidera la tasa de casos de Diabetes tipo 2 (9)

*Factores de riesgo*

<i>Modificables</i>	<i>No modificables</i>
<i>Índice de masa corporal &gt; 25 kg/m<sup>2</sup></i>	<i>Edad (&gt;45 años)</i>
<i>Obesidad</i>	<i>Historia familiar de primero y segundo grado con antecedente de DM2</i>
<i>Dislipidemia</i>	<i>Antecedente de diabetes gestacional</i>
<i>Hipertensión arterial</i>	<i>Síndrome de ovario poliquístico</i>
<i>Sedentarismo</i>	<i>Peso al nacer &lt; 2500 gramos</i>
<i>Tabaquismo</i>	<i>Raza</i>

*Fuente: Palacio Rojas et al. Comportamiento epidemiológico de la diabetes mellitus tipo 2 y sus factores de riesgo en pacientes adultos.*

Existen varias anomalías fisiopatológicas llevan a la desregulación de la glucosa, los efectos centrales son una mayor resistencia a la insulina a nivel musculoesquelético, hepático, adiposo y alteraciones en las células beta de los islotes de Langerhans. El incremento del glucagón en ayunas, producción de glucosa hepática basal, lipólisis, presencia de ácidos grasos libres en ayunas. También existen alteraciones neuroquímicas que producen acrecentamiento de peso como la resistencia a la leptina, a la amilina y disminución de dopamina cerebral, inflamación crónica y mayor vasodilatación (4)

La homeostasis de la glucosa es conservada por múltiples hormonas, sin embargo, las más importantes son la insulina y el glucagón. La respuesta fisiológica a la hiperglicemia es la secreción de la hormona insulina que inhibe la gluconeogénesis y la glucogenólisis acompañada de la captación de glucosa en los tejidos con receptores GLUT4.

Acompañados del efecto estimulante a la lipasa hormono sensible incrementado la lipólisis y la liberación concomitante de ácidos grasos libres en ayunas (10)

El cortisol y las catecolaminas también pueden incrementar la glucemia. La amilina es una hormona que se secreta en conjunto con la insulina y reduce el vaciamiento estomacal mejorando la absorción de glucosa después de ingerir alimentos. El péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) son hormonas incretinas que derivan del intestino y facilitan la síntesis y secreción de insulina de las células beta pancreáticas (10)

La glucosa no se absorbe intestinal o celularmente de manera libre, la distribución de esta se realiza a través de transportadores de glucosa los cuales son glicoproteínas unidas a membrana de dos tipos: con transportador de sodio glucosa (SGLT) y transportador facilitador de glucosa (GLUT) (10)

Los síntomas de DM conocidos como el síndrome de las 4 P son: poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso, acompañadas de retinopatías y cansancio, los cuales pueden presentarse con un inicio brusco. También pueden existir otros síntomas como: prurito, disfunción eréctil, lesiones de la piel y artropatías (10)

En cuanto a la DM2 está fuertemente asociada a la obesidad y al aumento del perímetro abdominal. El debut del síndrome hiperosmolar no cetoácido (SHONC) acompañado de cetoacidosis, puede iniciarse en personas aparentemente estables. Estos, se debe decir, que no precisan insulina para sobrevivir. Cabe destacar que la DM2 considerada antiguamente como diabetes del adulto ha irrumpido alarmantemente en niños y adolescentes, asociado a obesidad, prediabetes, sedentarismo e incremento de consumo de comida chatarra (10)

La DM II se debe indagar en aquellas personas de > 45 años, aunque la causa de consulta sea otra, por medio de la determinación de glicemia en ayuno, así como en individuos con sobrepeso u obesidad (11)

	<i>Prediabetes</i>			<i>Diabetes mellitus</i>
	<i>Normal</i>	<i>Glucemia en ayuno alterada</i>	<i>Intolerancia a la glucosa</i>	
<i>Glucemia en ayuno</i>	< 100 mg/dL	100 - 125 mg/dL	No aplica	≥ 126 mg/dL
<i>Glucemia 2 horas poscarga</i>	< 140 mg/dL	No aplica	140 - 199 mg/dL	≥ 200 mg/dL
<i>Hemoglobina glucosilada A1c</i>	< 5.7 %	5.7-6.4 %		≥ 6.5%

*Imagen 1: Criterios ADA para el diagnóstico de diabetes mellitus o trastornos de la regulación de la glucosa*

*Fuente: Aguilar Salinas C, Aschner P. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia*

Respecto al tratamiento no farmacológico como guía general para la práctica clínica, la distribución de la dieta total debe ser acorde con la repartición de calorías y en relación con los porcentajes recomendados de los macronutrientes, pero todas han de ser hipocalóricas para alcanzar resultados óptimos. Por lo que el repartimiento del origen de las calorías en el paciente con DM2 y sin nefropatía manifiesta debe ser: 40 a 60% de carbohidratos, 30-45% de grasas y 15-30% proteínas (11)

Se recomienda la realización del cambio de estilo de vida realizando ejercicio aeróbico, no menores de 30 minutos cada día. Así como también se puede acompañar de ejercicios de resistencia con un mínimo de dos veces a la semana (11,12)

En pacientes con obesidad ligera, moderada o severa pueden recurrirse a la cirugía bariátrica, cuando los tratamientos terapéuticos y sugerencias en la conducta de vida no han logrado disminuir el peso corporal (11)

Sobre los hipoglucemiantes orales, en primera instancia, tan pronto como se detecte la DM2 debe instaurarse un tratamiento con hipoglucemiantes orales, acompañados del cambio, del sedentarismo dirigido hacia la actividad física (11)

Las biguanidas son fármacos sensibilizadores a la insulina de primera línea, el más conocido es la metformina el cual disminuye las complicaciones y la mortalidad asociadas a diabetes mellitus en un 32 y 42% de forma respectiva. Las biguanidas disminuyen la formación hepática de glucosa e incrementan la absorción periférica de glucosa a nivel muscular (13)

El hipoglucemiante más empleado en el tratamiento de la DM2 continúa siendo la metformina; su eficacia, seguridad, bajo costo de esta droga, disminuye los peligros de enfermedades que afecten al corazón, inclusive de la propia muerte. Está indicada como tratamiento de primera línea para DM2, buena eficacia clínica y bajos efectos secundarios (13)

Se deberá administrar dosis ascendente desde los 500 mg al día hasta llegar a los 2000 mg diarios vía oral. Está disponible mediante vía oral, la cual según criterio médico se podrá dosificar en una o dos veces al día. Sin embargo se recomienda 1000 mg una vez al día (13)

Se debe puntualizar que, ante estados agudos de hipoxia, durante exámenes que requieran medios de contraste o cualquier tipo de intervención quirúrgica de alta complejidad, debe suprimirse la misma. Al igual que no se deberá administrar en aquellos casos de alcoholismo, así como daño hepático o con una elevación en la tasa de filtrado glomerular. Suspender su utilización 48 horas antes y después de la administración de contraste yodado por el riesgo de acidosis láctica. Este medicamento puede causar malestar gastrointestinal y déficit de vitamina B12 (9,11,14)

El fármaco anteriormente mencionado puede sustituirse por las sulfonilureas, señalándose un efecto hipoglucemiante más veloz, pero puede causar un descenso de la glucemia y aumentar el peso. No es recomendable su administración como monoterapia. Las más conocidas son la glibenclamida, glipizida y glimepirida actúan a nivel pancreático estimulando la producción y liberación de insulina. Estas actúan disminuyendo la glicemia en comunión con receptores con las células beta pancreáticas, estimulando así la liberación de insulina (11,15,16)

La insulinemia provocada por las sulfonilureas no tiene relación con la glicemia y es prolongado el efecto sobre la secreción de insulina aproximadamente dos horas, lo que puede contribuir a la presentación de hipoglucemia. (11,15,16)

La glibenclamida está indicada en el tratamiento de segunda línea para DM2 en menores de 60 años, ya sea en monoterapia o en combinación con metformina cuando la glicemia no logra controlarse solamente con la biguanida, su dosis es de 2.5 a 5mg una vez al día vía oral. Esta contraindicada en caso de falla renal, reacciones alérgicas a sulfamidas y

tiazidas, cetosis, intervenciones quirúrgicas de complejidad y sus efectos adversos son hipoglucemia, incremento de peso, náusea, vómito (11,15,17,18)

Las Meglitinidas están constituidas por la Nateglinida y la repaglinida. Estas drogas provocan efectos secretores de insulina, aunque cabe decir que más rápido, pero de más corta duración que las provocadas por las sulfonilureas. Deben ingerirse antes de las comidas. Al igual que otros hipoglucemiantes orales estas estas fuertemente asociadas con el incremento de peso corporal (16)

Están indicadas como complemento en la alimentación saludable y acción física en el tratamiento de DM2. Sus dosis y vía de administración son para la Repaglinida: 0,5 a 2 mg vía oral antes del desayuno y para la Nateglinida: 60 mg tres veces al día vía oral antes de las comidas. Están contraindicadas en Diabetes tipo I, cetoacidosis diabética, este medicamento es categoría C de riesgo en la gestación y sus efectos adversos son: hipoglucemia, cefalea, infecciones de vías respiratorias superiores, náuseas, vómitos (9)

Otro grupo que cabe mencionar son las tiazolidinedionas (TZD), dentro de las que podemos mencionar a la rosiglitazona y pioglitazona, elevan los transportadores de glucosa en los tejidos extrahepáticos. Sus acciones metabólicas produce aumento de la sensibilidad a la insulina sus efectos son mediados por la síntesis de varios ARN mensajeros relacionados con el metabolismo de los glúcidos y los lípidos (16)

Están indicadas como terapia para el tratamiento de DM2 o en conjunto con biguanidas, sulfonilureas o insulina. Los individuos afectados por esta patología generalmente aumentan su peso corporal al tratarse con esta opción terapéutica, al igual que otras drogas anteriormente abordadas, presentando un incremento de la triacigliceridos del tejido adiposo a expensas a la mejora del registro glucémico. Se debe hacer mención que a pesar de que la adiposidad corporal favorezca a una fase resistente a la insulina, las TZD disminuyen la resistencia a esta a pesar de la elevación de peso que provocan (16)

Las dosis y vía de administración son para la Pioglitazona: 15 a 30 mg vía oral una vez al día y para la Rosiglitazona: 4 mg una vez al día o 2 mg BID. La Troglitazona fue retirada en el año 2000 debido a informes de hepatotoxicidad mortal. Se contraindica su uso en casos de cetoacidosis diabética, Diabetes mellitus tipo 1. Administrar con precaución en insuficiencia cardíaca. Los efectos adversos son: cefalea, hiperglucemia, mialgias, faringitis, edema (16)

Dentro de los nuevos hipoglicemiantes orales tenemos los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP4) también llamadas gliptinas, son productos de la producción de fármacos dirigidos, son medicamentos orales utilizados en el tratamiento de DM2 desde 2006, 11 de ellos están aprobados a nivel mundial, los más usados son sitagliptina, linagliptina, vidagliptina, saxagliptina y alogliptina. Los IDPP4 inhiben la enzima DPP4 en 80 a 90% lo que incrementa los niveles de GLP-1, una hormona incretina la cual esta disminuida en la DM2 lo que causa la disminución de la secreción de insulina y causa hiperglucemia (4,15)

Cuando hay glucosa en la sangre, el incremento de GLP-1 aumenta la insulina y reduce la concentración de glucagón, por ende, también se reducen los niveles de glucosa sérica. Su limitación radica en su costo relativamente alto. Esta indicado en la terapia de segunda línea para pacientes con diabetes mellitus tipo2. Si la metformina se encuentra contraindicada se puede comenzar la terapia con IDPP-4, que sería la opción más óptima, y a diferencia de otros hipoglucemiantes no provocan un incremento del peso, acompañada de una baja probabilidad de causar hipoglicemia (4,15)

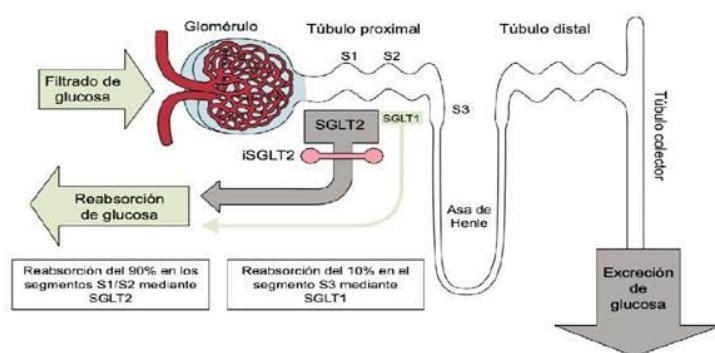
Las porción y vía de administración son: Alogliptina: 25 mg dosis única, Linagliptina y saxagliptina: 5 mg dosis única, Sitagliptina: 100 mg dosis única, Vidagliptina: 50 mg diarios compartidos en dos tomas. Su uso se contraindica en aquellos pacientes alcohólicos, insuficiencia hepática grave, DM1 y sus efectos adversos son: incremento del riesgo de pancreatitis, incremento de riesgo de infecciones, cefalea, diarrea, náuseas, vómitos (4,11,18)

Inhibidores del transportador de Sodio/ Glucosa 2 (SGLT2) son proteínas transportadoras unidas a membrana que reabsorben aproximadamente el 97% de la glucosa. Los riñones participan en la homeostasis de la glucosa a través de la reabsorción de esta en el túbulo contorneado proximal. La glucosuria se presenta cuando se alcanza el umbral renal de reabsorción de glucosa que es de 180mg/dl de glucosa sérica, con una capacidad máxima de absorción de 500 gramos en 24 horas (4,11,19)

En la diabetes la gluconeogénesis renal incrementa y la capacidad de reabsorción de glucosa incrementa patológicamente al regular el aumento de los receptores SGLT2. Mientras mayor actividad tiene el receptor SGLT2 mayor es el grado de hiperglucemia y reabsorción de glucosa. Los inhibidores de estos receptores son fármacos que se encargan

de bloquear estos disminuyendo el umbral renal para la glucosuria y la reabsorción renal de glucosa. La disminución de glucosa en orina se relaciona con pérdida calórica, diuresis osmótica y natriuresis que a su vez resultan en reducción de cifras de presión arterial, volumen plasmático y precarga cardíaca (4,11,19)

Actualmente los más utilizados son: canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina y ritugliflozina. Estos medicamentos disminuyen el peso debido a un incremento de la excreción de agua por la orina pero pueden incrementar la frecuencia de procesos bacterianos o micóticos sobre todo en mujeres (4,11,19)



**Imagen 2:** Mecanismo de acción iSGLT2

**Fuente:** González V. Gliflozinas: más que antidiabéticos orales. Una breve revisión de la literatura

Están indicados en la terapia de segunda línea para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como monoterapia o con metformina, tratamiento de primera línea en DM2 en pacientes con IC con fracción de eyección reducida. Se administran mediante vía oral con las siguientes dosis: Canagliflozina: 100 mg vía oral, dosis máxima 300 mg, Dapagliflozina: 10 mg vía oral dosis diaria, Empagliflozina: 10 mg diarios vía oral, dosis máxima: 25 mg diarios, Ertugliflozina: dosis inicial: 5 mg diarios en la mañana, dosis de mantenimiento: 15 mg. Sus efectos adversos son: síncope, deshidratación, hipotensión, incremento de la micción, infecciones de vías urinarias. Están contraindicadas en casos de insuficiencia hepática grave,  $TFGe \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (4,9,18)

La Bexagliflozina es un fármaco inhibidor del transportador 2 de sodio glucosa para el tratamiento de la DM2 y la hipertensión esencial, en enero de 2023 recibió su primera aprobación por parte de los Estados Unidos para su utilización en el control de la glucemia de pacientes con DM2, está excluido en pacientes sometidos a diálisis, DM1, pacientes con filtrado glomerular inferior  $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (15,20)

Los agonistas del receptor del péptido-1 similar a glucagón (ArGLP-1) son una opción terapéutica bien establecida para el tratamiento de DM2, son fármacos basados en péptidos desarrollados para la activación del receptor de la hormona GLP-1 que proviene del intestino el cual tiene un papel fundamental en la homeostasis de la glucosa. Existen 4 GLP-1RA que son la albiglutida, dulaglutida semaglutida y liraglutida los cuales son análogos de GLP-1 y existen los basados en el péptido exendina que tiene estructura parecida a la GLP-1 y retiene la actividad de esta, estos son: exenatida y lixisenatida (19,21)

La activación del receptor GLP-1 conlleva a la secreción de insulina y reduce los niveles altos de glucagón dependiente a la glucosa mejorando el control de la glicemia. Los niveles de GLP-1RA no estimulan la secreción de insulina lo que disminuye el riesgo de hipoglucemia, también se asocia a disminución de peso corporal y reducción de lípidos y presión arterial (19,21)

Por otra parte, la Semaglutida es un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón con un 94% de homóloga con el GLP-1 humano, es el primero en su clase desarrollado para su administración por vía oral aprobado por la FDA en el año 2019. Esta indicado en la terapia combinada complementaria con agentes reductores de glucosa como insulina o como monoterapia en pacientes que no toleran la metformina para la DM tipo 2 (4,21)

Su dosificación es vía oral o puede ser sustituida por la vía subcutánea, oralmente su dosis inicial 3 mg día durante 1 mes, continuando con 7 mg diarios en una sola toma. El límite diario es de 14 mg-día. Administrar en ayunas, 30 minutos antes de la primera comida, 0,25 mg una vez a la semana por un mes, dosis de mantenimiento 0,5 mg una vez semanalmente. La dosificación debe escalarse de manera progresiva para mejorar la tolerancia al fármaco. Puede provocar náuseas, vómito, diarrea y se contraindica en pacientes con niveles de filtrado glomerular  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y patología gastrointestinal grave (4,21)

La alfa amilasa y la alfa glucosidasa son enzimas del metabolismo de los carbohidratos y los inhibidores de estas enzimas son medicamentos antidiabéticos orales en el tratamiento de DM2 que retrasan el proceso de absorción de los carbohidratos a nivel gastrointestinal moviendo los hidratos de carbono no digeridos a la porción distal del intestino delgado y

grueso. Este tipo de medicamentos promueve la reducción de la hiperglicemia después de las comidas (10)

Los IG son sacáridos que actúan como inhibidores competitivos de las enzimas del intestino delgado para hacer más lenta la digestión de carbohidratos de manera que la glucosa de estos alimentos entre al torrente sanguíneo de manera más lenta. Entre los principales tenemos acarbosa, voglibose y miglitol. Estos fármacos disminuyen los niveles de azúcar plasmáticos cuando se usan en combinación con otros antidiabéticos, reducen la hemoglobina glicosilada, elevan los niveles de GLP-1 y retrasan la digestión y disminuyen el apetito (10)

Otro sustituto de la metformina es la Acarbosa, carece de efectividad para disminuir la glucemia y no es conveniente emplearla en monoterapia. Está fuertemente asociada a un incremento de flatulencias en el paciente lo que puede conllevar a que este no la tolere (11).

Esta indicado como coadyuvante en el tratamiento de DM2 con sulfonilureas o insulina. Se recomienda su empleo en dosis de: 25 mg QUID vía oral y Miglitol: 50 mg tres veces al de forma oral. Los efectos adversos son: flatulencias, irritación gastrointestinal, sensación e hinchazón, Su uso está contraindicado en enfermedad inflamatoria intestinal, cetoacidosis diabética, úlcera intestinal, cirrosis hepática, embarazo y lactancia (10,18)

La imeglimina es el primero de una nueva clase de agentes antidiabéticos orales que contienen tetrahidrotriazina y que se denominan "glimins". Su descubrimiento fue posible gracias a un cribado fenotípico in vivo (basado en la actividad antihiper glucémica en roedores, seguido de una modificación química adicional de una molécula de plomo representa la estructura química). Imeglimin está bajo investigación, y recientemente se han completado tres ensayos clínicos fundamentales de fase III en Japón (22).

La experiencia clínica con Imeglimin en pacientes japoneses y caucásicos con diabetes tipo 2 (DM2) hasta la fecha ha demostrado una actividad antihiper glucémica significativa y duradera, una seguridad y tolerabilidad generalmente favorables y una ausencia de hipoglucemia grave en múltiples ensayos, incluidas combinaciones con metformina, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, insulina y otras clases. A nivel molecular celular, la molécula modula la función mitocondrial, como se ha documentado en varios tipos de células, lo que conduce a mejoras en el metabolismo energético celular y a la protección

contra la muerte celular asociada con la formación excesiva de RLO u otras agresiones. Un efecto adicional a través del aumento de la síntesis de NAD y la mayor movilización de calcio es operativo en las células  $\beta$  de los islotes (22)

## 9. Discusión

Hernández, Arnold y Moncada en su estudio “Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el tratamiento de la diabetes mellitus” compararon en una revisión sistemática con un total de 3986 pacientes divididos en dos grupos para estudiar la combinación de dapagliflozina + metformina y a la dapagliflozina + insulina, encontrando que la mezcla de la primera mencionada optimizó los niveles de hemoglobina glicosilada y de la glicemia, así como la reducción del peso en dichos pacientes lo que favorece un control metabólico de los mismos (23)

García et al en su artículo “Uso de empagliflozina en pacientes diabéticos tipo 2 con insuficiencia cardíaca” realizaron un estudio longitudinal, prospectivo y descriptivo de pacientes con DM2 e insuficiencia cardíaca, se incluyeron 25 pacientes. Hubo una reducción de peso de 3 kilogramos, estableciéndose una diferencia significativa con una  $p=0,041$ . Con respecto a la circunferencia abdominal, hubo una reducción de 2 cm ( $p=0,044$ ). No existieron cambios en la presión arterial. Acompañado por una disminución de la glicemia en ayunas, no mostrando estadísticas significativas. Lo mismo sucedió para la glucemia y la hemoglobina glicosilada (25)

Un metaanálisis publicado por Zelniker y colaboradores llamado “SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials” encontró en un grupo de 34.222 pacientes con DM2 y que además presentaban alteraciones relacionadas con patologías cardiovasculares, renales y neurológicas en un lapso de tiempo de tres años y dos meses, que los iSGLT2 produjeron la disminución de muerte CV, infarto/stroke 11% (exclusivamente en el subgrupo de pacientes con ECVe) (24–26)

Lo et al en su revisión sistemática denominada “Fármacos hipoglucemiantes para el tratamiento de la diabetes y la nefropatía crónica” incluyeron 44 estudios. Los inhibidores del SGLT2 probablemente reducen la HbA1c, el peso corporal y la albuminuria, pero como contraparte incrementa las infecciones urinarias. Por otra parte, los agonistas del GLP-1, Lo et al analizó que, en su comparación con el placebo, los primeros probablemente reducen la HbA1c, y pueden disminuir el peso. (27)

Inoue et al en su revisión sistemática y metaanálisis “ Efficacy of DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, and SGLT2 inhibitors as add-ons to metformin monotherapy in T2DM patients: a model-based meta-analysis” buscaron cuantificar los efectos hipoglucemiantes de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y los inhibidores del cotransportador de sodio glucosa 2 (SGLT2) como tratamientos complementarios a la monoterapia con metformina en pacientes con DM2. Donde determinaron que disminuyen las probabilidades de aumentar de peso, así como de presentar hipoglicemia. Por otro lado, mencionan que las GLP-1 se encuentran asociadas con aumentar la reducción de glucosa plasmática en ayunas y la HbA1c en cuanto a otros tratamientos, mostrando superioridad sobre los iDPP-4 como tratamiento complementario a la metformina. Por otro lado, según las simulaciones basadas en modelos PPD sugirieron que “el GLP-1r de acción prolongada (es decir, exenatida QW, liraglutida y dulaglutida) fueron mas efectivos que otros fármacos para los pacientes con DM2 controlados inadecuadamente con monoterapia con metformina”. (28)

Aguilar Salinas et al en su publicación “Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019” menciona que, aunque los iDPP-4 son drogas de origen más reciente, carecen de riesgo de provocar hipoglicemia y parecen no afectar el peso corporal. Adicionalmente, la linagliptina sin embargo ha demostrado seguridad en pacientes con insuficiencia renal a un año (11)

## 10. Conclusiones

- Ecuador presenta un incremento significativo de aproximadamente un 10 a 15 % de DM2 en los últimos años, afectando principalmente las edades comprendidas desde los 10 a los 64 años, al igual que ocurre en el resto del mundo, donde se estima que para el año 2030 serán 340 millones de afectados por esta patología.
- La empagliflozina, dapagliflozina y canagliflozina, Inhibidores del Cotransportador de Sodio y Glucosa Tipo 2 (SGLT2) se utilizan como medicamentos de primera línea para aquellos pacientes con IC con fracción de eyección reducida, así como segunda línea en monoterapia o coadyuvantes en el tratamiento ya que han demostrado una reducción del peso corporal debido al aumento de la excreción de agua por la orina debido a que limitan la resorción de glucosa en el túbulo proximal de la nefrona.
- La liraglutida, dulaglutida, semaglutida y exenatida, Agonistas del Receptor de GLP-1, provocan un incremento de la secreción de insulina, reduciendo de esta manera los elevados niveles de glucagón, mejorando así el control de la glucemia. Al igual que se ha encontrado que disminuyen el peso corporal, los lípidos y la tensión arterial.
- La sitagliptina, saxagliptina, linagliptina y alogliptina, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), se recomiendan utilizar en caso de que la metformina se encuentre contraindicada; pudiéndose utilizar de forma segura en pacientes con disfunción renal, no aumentan el peso corporal, ni producen hipoglicemia. Pero se debe destacar que su gran limitante es el costo por lo que esto conlleva a ajustarse a las posibilidades de cada paciente.

## **11. Recomendaciones**

- Es de vital importancia para el profesional médico que atiende DM2 y para los pacientes que la padecen adquirir un conocimiento profundo de esta enfermedad.
- El empleo de los hipoglucemiantes orales debe ser relacionados estrictamente con las comorbilidades del paciente, ya sea en monoterapia o combinados.
- Los pacientes se deberán realizar chequeos periódicos de glicemia en ayunas y hemoglobina glicosilada, lo cual refleja la historia de la glicemia con meses de antelación.
- Se deberá insistir sobre la necesidad del cambio de la conducta de vida, desde una alimentación saludable, acompañado de un ejercicio físico que se lleve a cabo varios días a la semana en aras de disminuir el sedentarismo.

## 12. ASPECTOS BIOÉTICOS Y SOCIALES

No existen conflictos de interés por parte del autor

## DIFUSIÓN DE RESULTADOS

Los resultados alcanzados en este trabajo serán publicados en el repositorio institucional de la Universidad Católica de Cuenca.

## 13. PLANIFICACIÓN (CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES)

Junio 2023- Noviembre 2023

ACTIVIDAD	Jun 2023				Jul 2023				Ago. 2023				Sept 2023				Oct 2023				Nov2023			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Aprobación de oficios para titulación	X	X	X	X																				
Asignación de tutor					X	X	X	X																
Elaboración de protocolo													X	X	X	X								
Redacción del informe final																	X	X	X	X				
Revisión del informe final por parte del tutor/director																								
Entrega del informe de investigación a la Unidad de Titulación con el aval del director/tutor para asignación de lectores																								
Revisión de pares lectores																								
Realizar cambios sugeridos por lectores																								
Revisión y Certificación de originalidad																								
Inicio de trámite en Biblioteca																								
Inicio trámite de fiscalización (secretaría de la carrera)																								
Sustentación y defensa del trabajo de titulación																								

#### 14. PRESUPUESTO

<b>Fuentes</b>	<b>Discriminación detallada de Recursos</b>	<b>Unidades que se Requieren</b>	<b>Valor de cada Unidad (USD)</b>	<b>Costo Total (USD)</b>
Autofinanciado	Computadora	1	750	750
Autofinanciado	Hojas para oficios valorados	6	5	30
Autofinanciado	Impresiones	20	0.25	10
Autofinanciado	Internet	1	30	30
TOTAL	--	--	USD	820

## 15. Bibliografía

1. Palacio Rojas M, Bermudez V, Hernandez J, Ajila J, Peñaloza Y, Aguirre C, et al. Comportamiento epidemiológico de la diabetes mellitus tipo 2 y sus factores de riesgo en pacientes adultos en la consulta externa del Hospital Básico de Paute, Azuay - Ecuador. *Rev Latinoam Hipertens*. 2018;13(2):89–101.
2. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Diabetes mellitus tipo 2. Guía de Práctica Clínica (GPC) [Internet]. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Quito: Dirección Nacional de Normatización; 2018 [cited 2023 Sep 24]. 96 p. Available from: [www.salud.gob.ec](http://www.salud.gob.ec)
3. Zavala Calahorrano AM, Fernández E. Diabetes mellitus tipo 2 en el Ecuador: revisión epidemiológica. *Mediciencias UTA*. 2018;2(4):3–9.
4. DeMarsilis A, Reddy N, Boutari C, Filippaios A, Sternthal E, Katsiki N, et al. Pharmacotherapy of type 2 diabetes: An update and future directions. *Metabolism*. 2022 Dec 1;137(15):1–37.
5. Chavda VP, Ajabiya J, Teli D, Bojarska J, Apostolopoulos V. Tirzepatide, a New Era of Dual-Targeted Treatment for Diabetes and Obesity: A Mini-Review. *Molecules*. 2022 Jul 1;27(13–4315):1–10.
6. Núñez-González S, Delgado-Ron A, Simancas-Racines D. Tendencias y análisis espacio-temporal de la mortalidad por diabetes mellitus en Ecuador, 2001-2016. *Rev Cuba Salud Pública*. 2020 Jun 28;46(2: e1314):1–17.
7. Ponsot Balaguer E. Hospitalización en 2018 debido a diabetes mellitus en Ecuador: Un estudio de regresión geométrica. *RISTI - Rev Ibérica Sist e Tecnol Informação*. 2020;E33(08):28–39.
8. Plan de Creacion de oportunidades 2021-2025 [Internet]. Secretaria Nacional de Planificación. 2021 [cited 2023 Oct 31]. p. 122. Available from: <https://www.planificacion.gob.ec/wp-content/uploads/2021/09/Plan-de-Creación-de-Oportunidades-2021-2025-Aprobado.pdf>

9. Ruano Imbaquingo DE, Ruano Imbaquingo HJ, Yépez Salazar DA, Herrería Rodríguez MA, Falcón León KD, López Hoyos EJ. Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. *Cienc Lat Rev Científica Multidiscip*. 2023 Mar 28;7(2):379–95.
10. Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomed Pharmacother*. 2020 Nov 1;131(110708):1–23.
11. Aguilar Salinas C, Aschner P. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019. *Rev la Alad*. 2019;1–119.
12. Bonel Torrero C. Diabetes mellitus. *Rev Sanit Investig*. 2023;2(9):606–14.
13. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetesd2019. *Diabetes Care*. 2019 Jan 1;42(Supplement\_1):S90–102.
14. Zuñiga A, Vera Franco V, Bucaram J, González J, Cáceres L. Oral antidiabetic drugs and their interaction with disease-modifying drugs. *Rev Virtual la Soc Paraguaya Med Interna*. 2020 Mar 30;7(1):107–11.
15. Casanova Moreno M de la C, Casanova Moreno JM, Acosta Martínez I, González Casanova J, Machado Reyes F. Evaluación de la prescripción de hipoglucemiantes orales En población adulta con diabetes. *Med Surg Sci*. 2020;8:1–14.
16. Mellado-Orellana R, Salinas-Lezama E, Sánchez-Herrera D, Guajardo-Lozano J, Diaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL. Pharmacological treatment of diabetes mellitus type 2 directed to patients with overweight and obesity. *Med Interna Mex*. 2019;35(4):525–36.
17. Hernández EL, Jiménez PG, Sevilla JJM. Therapeutic strategy in diabetic patient (II). Oral lipid-lowering drugs. Advices to the patient. *Med*. 2020 Oct 1;13(17):949–56.
18. Benavides-Tutillo EL, Reyes-Rosero EA. Diabetes mellitus tipo 2 y su nueva terapia farmacológica y no farmacológica, revisión de la bibliografía. *MQRInvestigar*. 2023 Aug 3;7(3):1959–78.

19. González V. Gliflozinas: más que antidiabéticos orales. Una breve revisión de la literatura. *Rev Uruguaya Cardiol.* 2021 Jul 1;36(e36112):1–12.
20. Hoy SM. Bexagliflozin: First Approval. *Drugs.* 2023 Apr 1;83(5):447–53.
21. Andersen A, Knop FK, Vilsbøll T. A Pharmacological and Clinical Overview of Oral Semaglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Drugs.* 2021;81(9):1003.
22. Hallakou-Bozec S, Vial G, Kergoat M, Fouqueray P, Bolze S, Borel AL, et al. Mechanism of action of Imeglimin: A novel therapeutic agent for type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab.* 2021 Mar 1;23(3):664–73.
23. Hernández Rodríguez J, Arnold Dominguez Y, Moncada Espinal O. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el tratamiento de la diabetes mellitus. *Rev Cuba Endocrinol.* 2020;31(3):e250 1-15.
24. Garg SK, Henry RR, Banks P, Buse JB, Davies MJ, Fulcher GR, et al. Effects of Sotagliflozin Added to Insulin in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Dec 14;377(24):2337–48.
25. García Rojas ZA, Cristancho Sierra DM, Pérez Papadópulos AV, Ormaechea Gorricho G, García Rojas ZA, Cristancho Sierra DM, et al. Uso de empagliflozina en pacientes diabéticos tipo 2 con insuficiencia cardíaca. *Rev Uruguaya Med Interna.* 2022 Jul 17;07(01):37–45.
26. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019 Jan 5;393(10166):31–9.
27. Lo C, Toyama T, Wang Y, Lin J, Hirakawa Y, Jun M, et al. Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Sep 24;2018(9):CD011798.
28. Inoue H, Tamaki Y, Kashihara Y, Muraki S, Kakara M, Hirota T, et al. Efficacy of DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, and SGLT2 inhibitors as add-ons to metformin

monotherapy in T2DM patients: a model-based meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2019 Feb 1;85(2):393–402.

29. Rico Fontalvo JE. Guía de práctica clínica para la enfermedad renal diabética. *Rev Colomb Nefrol.* 2021;8(2):56.



**Claudia María Aportela Táran** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0959506049**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "**Actualización el tratamiento de hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus tipo II**" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, 5 de febrero de 2023

F: .....

**Claudia María Aportela Táran**

C.I. **0959506049**