



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

ALTERNATIVAS PARA EL MANEJO

FARMACOLÓGICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO

II, EN PACIENTES ADULTOS CON INADECUADA

RESPUESTA A LA MONOTERAPIA. REVISIÓN

SISTEMÁTICA

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL

TÍTULO DE MÉDICO

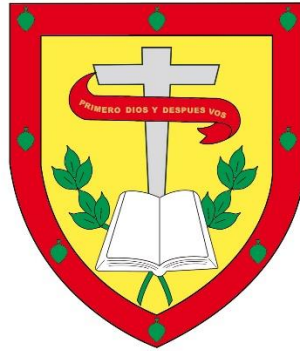
AUTOR: CARLOS ANDRÉS GARCÍA HERRERA.

DIRECTORA: DRA. MARÍA SILVANA CALLE GUTIÉRREZ

AZOGUES - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

ALTERNATIVAS PARA EL MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA
DIABETES MELLITUS TIPO II, EN PACIENTES ADULTOS CON
INADECUADA RESPUESTA A LA MONOTERAPIA. REVISIÓN
SISTEMÁTICA

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO.**

AUTOR: CARLOS ANDRÉS GARCÍA HERRERA.

DIRECTOR: DRA. MARÍA SILVANA CALLE GUTIÉRREZ.

AZOGUES - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Carlos Andrés García Herrera portador de la cédula de ciudadanía N° **0302302864**. Declaro ser el autor de la obra: **“Alternativas para el manejo farmacológico de la diabetes mellitus tipo II, en pacientes adultos con inadecuada respuesta a la monoterapia. Revisión sistemática”**, 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, **15 de septiembre de 2023**

F: 

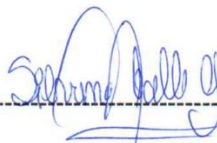
Carlos Andrés García Herrera

C.I. 0302302864

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR

Azogues, 09 de Agosto de 2023

Yo, María Silvana Calle Gutiérrez, certifico que el presente trabajo denominado: **“Alternativas para el manejo farmacológico de la diabetes mellitus tipo II, en pacientes adultos con inadecuada respuesta a la monoterapia. Revisión sistemática”**, realizado por **Carlos Andrés García Herrera** con documento de identidad: **0302302864** previo a la obtención del título de médico/a, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica; por lo que se encuentra apto para su presentación y defensa ante el respectivo tribunal.



Dra. María Silvana Calle Gutiérrez.

TUTOR

DEDICATORIA

A mis padres adorados, Sonia y Carlos quienes fueron mi guía y luz durante todo este camino, sin ellos nada sería posible.

A mi hermano querido Erick quién fue mi compañero y mi hombro donde apoyarme.

A mi amada Mirka quién supo ser mi aliento y quién me impulso a seguir en todo momento.

¡Sin ustedes esto no sería posible!

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, gracias a Dios por darme la oportunidad de luchar por mis sueños; a todos aquellos que me acompañaron durante este proceso de forma especial un gracias inmenso a Carlos, Sonia, Erick y Mirka; quienes me acompañaron día a día siendo mi principal fortaleza y motivo para luchar durante esta etapa de mi vida; y como no para aquellos que ya partieron y desde el cielo sonreirán al verme lograr mi sueño; a mi universidad que me permitió aprender día a día en sus aulas; mis maestros durante todo este periodo.

Alternativas para el manejo farmacológico de la diabetes mellitus tipo II, en pacientes adultos con inadecuada respuesta a la monoterapia. Revisión sistemática.

Carlos Andrés García Herrera¹, María Silvana Calle Gutiérrez²

Universidad Católica de Cuenca, cagarciah64@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

Introducción: La diabetes mellitus para su control implica medidas farmacológicas; principalmente basadas en una monoterapia que muchas veces no cumple los objetivos planteados; por ello se opta por terapias múltiples luego del fracaso de la monoterapia.

Objetivo general: Analizar las evidencias acerca de alternativas para el manejo farmacológico de la diabetes mellitus tipo II, en pacientes adultos con inadecuada respuesta a la monoterapia, para así crear un criterio fundamentado sobre el uso de terapias alternativas a la monoterapia. **Método:** Estudio tipo revisión sistemática, cualitativo, mediante el uso del método PRISMA. **Resultados:** Se evidenció que el uso de análogos GLP-1 como complemento a la metformina se asoció con una mayor reducción de glucosa plasmática en ayunas y HbA1c, el estudio realizado por Handelsman y colab. (2019) en pacientes que habían consumido metformina, se obtuvo una mejor reducción de HbA1c con la triple terapia de: Dapaglifozina más Saxagliptina más Metformina en comparación con la basada en Sitagliptina más Metformina; una reducción de $-1.41 \pm 0,007$ % frente a $-1,07 \pm 0,07$ % respectivamente. **Conclusiones:** a larga data para un control de la DM es necesaria la terapia múltiple, el uso de análogos GLP-1 como parte de esta se asoció a mayor seguridad terapéutica y mejores resultados glucémicos.

Palabras clave: Diabetes mellitus, fármacos hipoglucemiantes, insuficiencia del tratamiento, metformina.

Pharmacological Management Alternatives for Diabetes Mellitus Type II in Adult Patients with Inadequate Response to Monotherapy. Systematic Review

ABSTRACT

Background: Diabetes Mellitus control involves pharmacological measures, mainly based on monotherapy, that often do not meet the proposed objectives; therefore, multiple therapies are often necessary after monotherapy failure. General objective: To analyze the evidence of pharmacological management alternatives for Diabetes Mellitus Type II in adult patients with inadequate response to monotherapy to establish an informed criterion on using alternative therapies versus monotherapy. Methods: A systematic and qualitative review study was conducted through the PRISMA method. Results: It was evidenced that GLP-1 analog usage as an adjunct to metformin was associated with a significant reduction in fasting plasma glucose and HbA1c. The study by Handelsman et al. (2019) in patients who had consumed metformin, revealed a decrease in HbA1c when applying the triple therapy of Dapagliflozin plus Saxagliptin and Metformin compared to the one based on Sitagliptin plus Metformin, with a reduction of $-1.41 \pm 0.007\%$ versus $-1.07 \pm 0.07\%$ respectively. Conclusions: Multiple therapies are necessary for controlling Diabetes Mellitus, and using GLP-1 analogs as part of this therapy was associated with greater therapeutic safety and better glycemic results.

Keywords: Diabetes Mellitus, hypoglycemic drugs, treatment failure, metformin

ÍNDICE

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD	I
CERTIFICACIÓN DE TUTOR	II
DEDICATORIA	III
AGRADECIMIENTO	IV
RESUMEN	V
ABSTRACT	VI
INTRODUCCIÓN	1
METODOLOGÍA	5
RESULTADOS	7
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	27
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
ANEXOS	34
ANEXO #1. PROTOCOLO	34
AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL	43

INTRODUCCIÓN

A la diabetes mellitus se la define como una enfermedad metabólica crónica caracterizada por la elevación de glucosa en sangre, esta patología ya remite datos bibliográficos acorde a la literatura desde el año 1500 a.C. donde fue descrita como una enfermedad mortal y misteriosa que como principales características tenía una vigorosa sed, un aumento incontrolable de la producción de orina, una dramática pérdida de peso y una inexplicable atracción de hormigas por la orina de quienes la padecían, la diabetes mellitus tipo II, se ha consolidado como una auténtica pandemia que afecta indiscriminadamente a la salud del ser humano, sin importar, raza o condición social; sin lugar a duda todo esto precedido de un sin número de factores genéticos, ambientales e incluso culturales, esta patología es el resultado de varios defectos en las vías metabólicas tanto de lípidos, proteínas y carbohidratos, que conllevan a una hiperglucemia crónica, sus etiologías son numerosas pero todas ellas relacionadas fundamentalmente con alteraciones en la secreción o sensibilidad a la insulina; en varias ocasiones su diagnóstico puede ser sencillo por lo evidente que puede ser dicha enfermedad gracias a su sintomatología; no obstante, en muchos casos su diagnóstico puede ser incidental luego de un control glicémico de rutina en una persona completamente asintomática (1).

El tratamiento de la diabetes mellitus puede ser simple pero en muchas ocasiones puede convertirse en un verdadero reto si no existe adaptación de parte del usuario o incluso si el mismo no cumple con los objetivos planteados; de forma regular luego de instaurado un diagnóstico de diabetes mellitus se suele iniciar el tratamiento con una monoterapia basada en una biguanida como es la metformina; medicamento valioso que suele ser el pilar fundamental para el manejo de la diabetes mellitus, no obstante, puede existir intolerancia al medicamento o el mismo puede no llegar a cumplir con los objetivos terapéuticos planteados por el médico, y aquí surge el problema al tener que optar entre

un sin número de antidiabéticos para iniciar con una terapia múltiple. Pues se ha de considerar posibles combinaciones a realizar y beneficios o perjuicios que pudiesen provocar la elección de uno u otro medicamento (1).

En la actualidad muchas guías sugieren el uso de terapias combinadas para combatir la diabetes, ya sean doble terapias e incluso triple terapias, es por esto que resulta de interés conocer a detalle mediante el análisis de estudios sistemáticos, que tan provechosas pueden llegar a ser las terapias combinadas en pacientes con inadecuada respuesta a la monoterapia; analizando los diferentes contextos en los que este tipo de terapias pueden llegar a ser beneficiosas o perjudiciales (1–4).

No hay duda que los avances en los tratamientos empleados para diabetes mellitus han llegado muy lejos hoy en día; sin embargo, los estudios epidemiológicos acerca de esta patología en los últimos años han demostrado un marcado aumento de la prevalencia a nivel mundial; evidenciándose ciertas tendencias sociodemográficas como tasas más altas en países en vías de desarrollo, o en zonas urbanas en comparación a las rurales; en Ecuador no se dispone de datos actualizados sobre la prevalencia de diabetes mellitus, uno de los últimos estudios epidemiológicos realizados por ENSANUT (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición) en 2012 mostró una tasa de diabetes mellitus en la población de entre 10 – 59 años de edad con una prevalencia de 2,7% en hombres y 2,8% en mujeres; y una tasa de 4,1% en pacientes de entre 30 – 59 años; en un estudio publicado en el año 2020 por el Centro de Investigación en Salud Pública y Epidemiología Clínica en Quito, Ecuador; donde se comparó los patrones de mortalidad en Ecuador entre 2001-2016 se evidenció que anualmente existía un aumento de 2,4% de muertes por diabetes mellitus en el sexo masculino y 1,50% en el sexo femenino; de igual forma se evidenció mayores tasas de mortalidad en las provincias de Santa Elena, Guayas, Manabí y Los Ríos (1,5).

El uso de medidas higiénico dietéticas como también las farmacológicas han permitido disminuir las complicaciones de diabetes mellitus, la monoterapia siempre es una de las pautas iniciales a seguir en un paciente con nuevo diagnóstico, sus resultados en muchas de las ocasiones logran el control de la enfermedad pero en otros casos no se cumple con los objetivos planteados, es por esto que desde hace muchos años se ha propuesto el uso de terapias múltiples para el tratamiento de la diabetes mellitus cuando la monoterapia ha fallado e incluso ya existe literatura que sustenta el uso de terapia múltiple desde el inicio de la terapia farmacológica en un paciente con reciente diagnóstico que aún no ha usado ningún tipo de fármaco (6).

Es así que estudios como los de Volteador R y et al. (2021), analizan el estudio UKPDS 49 el mismo que estudio a un total de 4075 comparando el uso de diferentes monoterapias con dieta, insulina, sulfonilureas y metformina; concluyendo que el porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles de glucosa plasmática en ayunas menores a 140 mg/dL luego de 9 años de tratamiento fueron 9%, 28%, 24% y 18% respectivamente; y de esta totalidad de pacientes el 25% de pacientes requirieron el uso de terapias múltiples con el pasar del tiempo para poder alcanzar objetivos terapéuticos (7).

En esta misma línea Min SH. et al. (2018), compararon la seguridad y eficacia del uso de la monoterapia con inhibidores de la α – glucosidasa (IAG) versus la combinación de IAG más inhibidores DPP-4 mediante un análisis de material bibliográfico, el análisis final fue que la doble terapia provocó una reducción notable de Hb1Ac respecto a la monoterapia, la reducción fue de entre -1,6 a -0,8 %; sin aumento de peso corporal; con leves efectos adversos gastrointestinales (8,9)

Todos los estudios a presentarse en el presente trabajo se ajustan a los objetivos que nos hemos planteado; como objetivo general: analizar las evidencias acerca de alternativas para el manejo farmacológico de la diabetes mellitus tipo II, en pacientes adultos con

inadecuada respuesta a la monoterapia, para así crear un criterio fundamentado sobre el uso de terapias alternativas a la monoterapia; y como objetivos específicos: determinar cuáles son los grupos farmacológicos que se usan como alternativa a la monoterapia de la Diabetes Mellitus Tipo II, analizando la evidencia de su uso; indagar acerca de los contextos en los que estas terapias pueden ser beneficiosas o perjudiciales acorde al entorno de cada paciente y finalmente describir cuales son las mejores combinaciones farmacológicas como alternativa a la monoterapia en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II, basado en evidencia científica.

Con todo este proceso investigativo esperamos poder esclarecer dudas sobre la forma adecuada de manejar una terapia múltiple en pacientes con inadecuada respuesta a la monoterapia, destacando siempre el hecho de emplear como eje principales medidas higiénico dietéticas.

METODOLOGÍA

El presente trabajo es de tipo revisión sistemática, de enfoque cualitativo, mediante el uso del método PRISMA, la revisión se la realizó valiéndonos de archivos científicos sobre terapia combinada en diabetes mellitus tipo II publicados en las bases digitales científicas de la Universidad Católica de Cuenca como también de otras bases externas mediante búsquedas sistemáticas con palabras clave. Para el análisis de la información se realizó una búsqueda en bases científicas como: PubMed, Science-Direct, BMJ Journal, Taylor & Francis, Scielo, BMJ Journals y The American Journal of Medicine. El diagrama de proceso de búsqueda se describe en la Figura 1.

La pregunta orientadora que sirvió como guía para el desarrollo del trabajo fue: ¿Cuáles son alternativas para el manejo farmacológico de la diabetes mellitus tipo II, en pacientes adultos con inadecuada respuesta a la monoterapia?

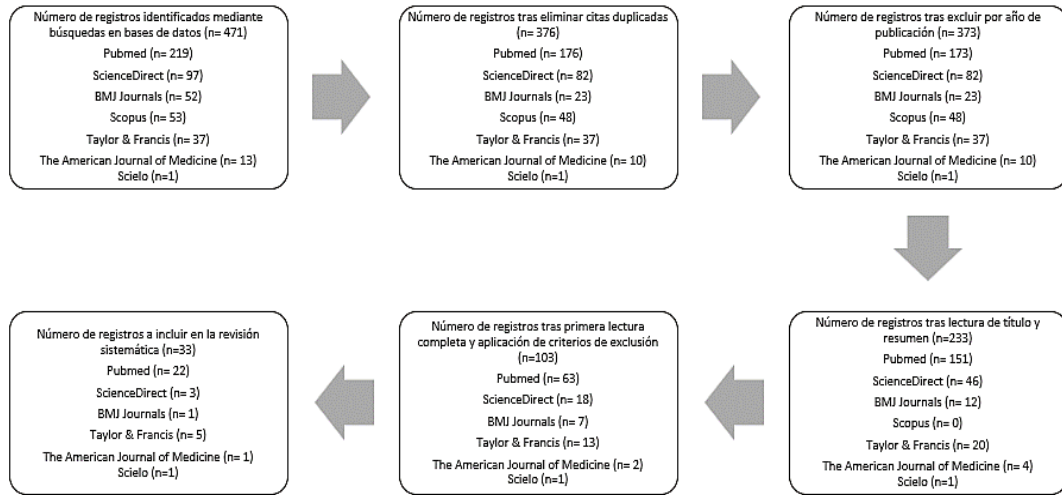
Las primeras búsquedas fueron realizadas con los siguientes términos “terapia combinada” y “diabetes mellitus tipo II”, se buscó ampliar los resultados usando operadores booleanos NOT, AND y OR; la búsqueda de información fue a partir de febrero 2023. La estrategia de búsqueda por comandos se describe en la Tabla 1.

Se organizó la información mediante un diagrama de flujo con la creación de tablas correspondientes a los artículos utilizados en esta investigación mediante el método PRISMA usando Excel 2019, a más de esto para la creación de las referencias bibliográficas se usó el gestor bibliográfico Mendeley de Elsevier.

Los criterios de inclusión fueron estudios de revisiones sistemáticas, ensayos controlados aleatorizados, ensayos clínicos, revisiones bibliográficas; investigaciones publicadas entre el periodo enero 2018 hasta mayo 2023; en español e inglés. Fueron excluidos información de libros, blogs, sitios sin evidencia científica; como también estudios realizados en muestras no humanas; y aquellos publicados antes de enero 2018.

Mediante este proceso de búsqueda y análisis de información se espera poder obtener información concluyente sobre las terapias múltiples que pueden ser usadas en pacientes que no responden a la monoterapia como tratamiento para la diabetes mellitus.

Figura 1. Diagrama del proceso de búsqueda



Elaborado por: García C. (2023)

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica

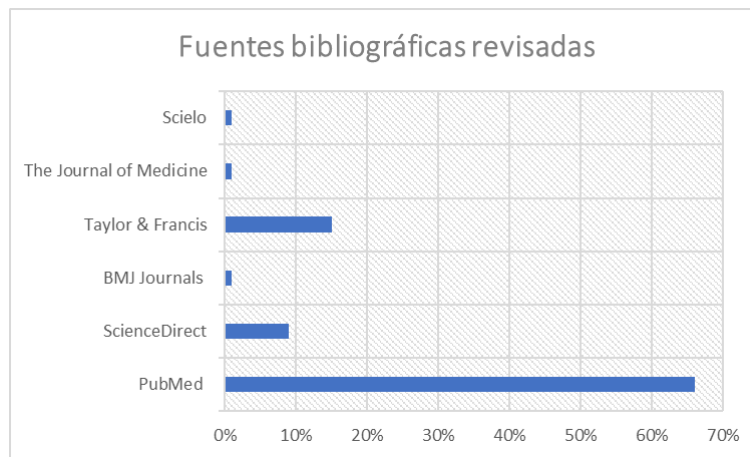
Base de datos	Términos de la búsqueda y número de referencia mostrada					
Pubmed	((diabetes [Title] AND (combination therapy [Title])) NOT (monotherapy [Title])) Referencias: 74	(Diabetes [Title] AND (triple therapy [Title])) Referencias: 63	(Diabetes [Title] AND (double therapy [Title])) Referencias: 51	("Inhibidores SGLT-2") Referencias: 5	"Agonista GLP-1" Referencias: 12	"Inhibidor DPP-4" Referencias: 14
ScienceDirect	((diabetes [Title] AND (combination therapy [Title])) NOT (monotherapy [Title])) Referencias: 27	(Diabetes [Title] AND (triple therapy [Title])) Referencias: 21	(Diabetes [Title] AND (double therapy [Title])) Referencias: 11	("Inhibidores SGLT-2") Referencias: 17	"Agonista GLP-1" Referencias: 13	"Inhibidor DPP-4" Referencias: 8
BMJ Journals	((diabetes [Title] AND (combination therapy [Title])) NOT (monotherapy [Title])) Referencias: 2	(Diabetes [Title] AND (triple therapy [Title])) Referencias: 24	(Diabetes [Title] AND (double therapy [Title])) Referencias: 17	("Inhibidores SGLT-2") Referencias: 6	"Agonista GLP-1" Referencias: 2	"Inhibidor DPP-4" Referencias: 1
Scopus	((diabetes [Title] AND (combination therapy [Title])) NOT (monotherapy [Title])) Referencias: 2	(Diabetes [Title] AND (triple therapy [Title])) Referencias: 10	(Diabetes [Title] AND (double therapy [Title])) Referencias: 4	("Inhibidores SGLT-2") Referencias: 18	"Agonista GLP-1" Referencias: 7	"Inhibidor DPP-4" Referencias: 12
Taylor & Francis	((diabetes [Title] AND (combination therapy [Title])) NOT (monotherapy [Title])) Referencias: 4	(Diabetes [Title] AND (triple therapy [Title])) Referencias: 3	(Diabetes [Title] AND (double therapy [Title])) Referencias: 5	("Inhibidores SGLT-2") Referencias: 10	"Agonista GLP-1" Referencias: 7	"Inhibidor DPP-4" Referencias: 8
The American Journal of Medicine	((diabetes [Title] AND (combination therapy [Title])) NOT (monotherapy [Title])) Referencias: 2	(Diabetes [Title] AND (triple therapy [Title])) Referencias: 8	(Diabetes [Title] AND (double therapy [Title])) Referencias: 1	("Inhibidores SGLT-2") Referencias: 12	"Agonista GLP-1" Referencias: 8	"Inhibidor DPP-4" Referencias: 6

Elaborado por: García C. (2023)

RESULTADOS

En el presente trabajo se usaron un total de 33 fuentes bibliográficas distribuidas de la siguiente manera, según su base de datos: PubMed 66% (n=22), ScienceDirect 9% (n=3), BMJ Journals 1% (n=1), Taylor & Francis 15,15% (n=5), The Journal of Medicine 1% (n=1), Scielo 1% (n=1); datos que pueden ser evidenciados en el gráfico 1.

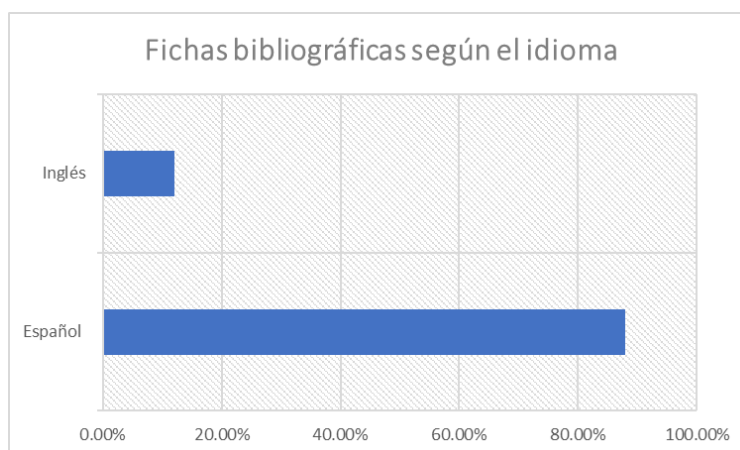
Gráfico 1. Fuentes Bibliográficas revisadas



Elaborado por: García C. (2023)

De la totalidad de fuentes consultadas, filtrándolas por el idioma el 87,87% (n=29) fueron publicadas en inglés y el 12,12% (n=4) fueron publicadas en español, información presentada en el gráfico 2.

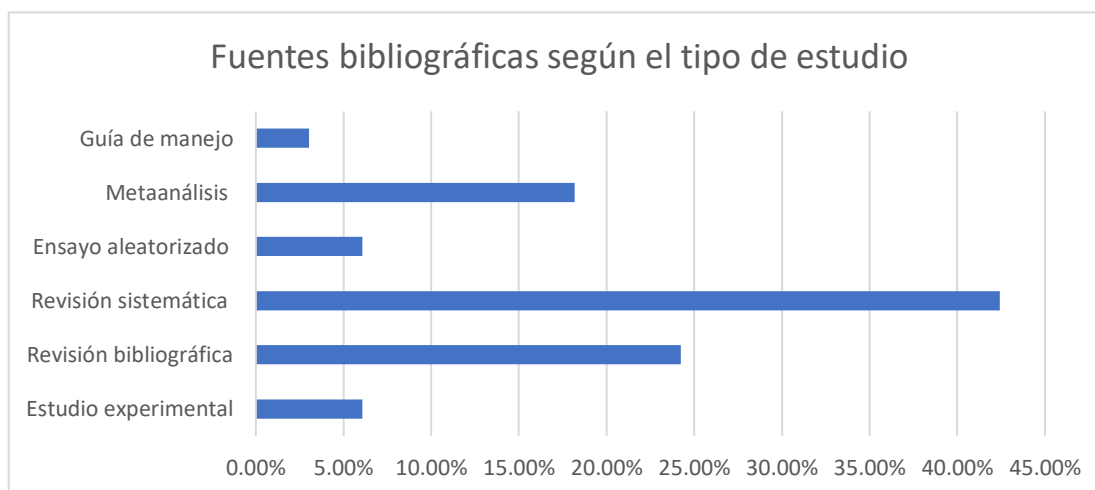
Gráfico 2. Fuentes Bibliográficas según el idioma



Elaborado por: García C. (2023)

Según el tipo de estudio usado para la elaboración de este trabajo se distribuye así: estudio experimental 6,06% (n=2), revisión bibliográfica 24,24% (n=8), revisión sistemática 42,42% (n=14), ensayo aleatorizado 6,06% (n=2), metaanálisis 18,18% (n=6) y guías de manejo 3,03% (n=1)

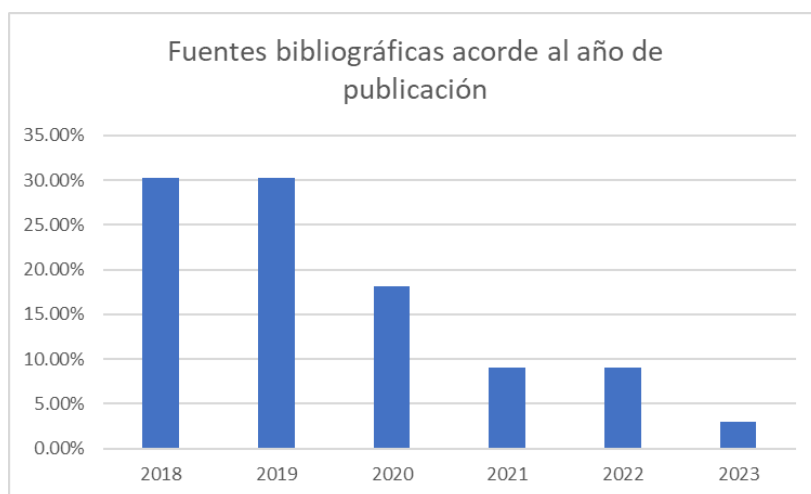
Gráfico 3. Fuentes bibliográficas según el tipo de estudio



Elaborado por: García C. (2023)

Acorde a los años de publicación de los diversos estudios, su distribución fue así: publicados en 2018 30,30% (n=10), publicados en 2019 30,30% (n=10), publicados en 2020 18,18% (n=6), publicados en 2021 9,09% (n=3), publicados en 2022 9,09% (n=3) y publicados en 2023 3,03% (n=1).

Gráfico 4. Fuentes bibliográficas acorde al año de publicación



Elaborado por: García C. (2023)

Tabla 2. Caracterización de los artículos con su respectiva base de datos, año de publicación, autor, revista e idioma.

	Base de Datos	Sitio de publicación	Autores	Año de publicación	Idioma	Título	Objetivos	Resultados	Nivel de evidencia
1	Taylor & Francis	Postgraduate Medicine	Lingvay I, Beetz N, Sennewald R, Schuler-Metz A, Bertulis J, Loley C, Lang B, Lippert C, Terada D.	2020	Inglés	Combinación triple de dosis fija de empagliflozina, linagliptina y metformina para pacientes con diabetes tipo 2.	Evaluar la bioequivalencia de 2 dosis de una FDC de metformina de liberación prolongada, empagliflozina, un SGLT2i, y linagliptina, DPP4i, frente a las correspondientes combinaciones de tabletas libres.	El estudio respalda la conveniencia de empagliflozin, linagliptin y metformin XR en 1 tableta como nuevo tratamiento para la diabetes tipo 2	Estudio experimental 1
2	Taylor & Francis	Expert Opinion on Pharmacotherapy	Nicholson M, Asswad R & Wilding J.	2021	Inglés	Dapagliflozina para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: una actualización	Describir el uso actual y la farmacología de la dapagliflozina, con un enfoque en la evidencia reciente sobre los beneficios en pacientes con enfermedades cardiovasculares y renales crónicas.	La dapagliflozina ha pasado de ser simplemente un agente antihiper glucémico oral a una terapia para la insuficiencia cardíaca. Teniendo en cuenta los beneficios cardiovasculares.	Revisión bibliográfica
3	Taylor & Francis	Journal of Medical Economics	Lokhandwal a T, Smith N, Sternhufvud C, Sörstadius E, Chan Lee & Mukherjee J.	2019	Inglés	Un estudio retrospectivo de la persistencia, la adherencia y los resultados económicos de la salud de la	Comparar los resultados entre pacientes con diabetes mellitus tipo 2 usando productos de combinación de dosis	Los pacientes con productos de combinación de dosis fija tuvieron una tasa significativamente mayor de adherencia al tratamiento en comparación con los pacientes con combinación	Revisión sistemática

						combinación de dosis fija frente a la combinación de dosis sueltas de medicamentos antidiabéticos orales.	fija y combinación de dosis suelta.	de dosis suelta., incluidos los costos totales mensuales previstos por todas las causas.	
4	Taylor & Francis	Expert Opinion	Vega M, Muñoz-Garach A, Fernández-García J & Tinahones F.	2018	Inglés	La seguridad de las terapias combinadas con inhibidores de DPP-4 e inhibidores de SGLT2	Describir la seguridad de las terapias combinadas de DPP-4i y SGLT2i.	La combinación de SGLT2i y DPP4 tiene un efecto similar que cada fármaco individual por separado.	Revisión bibliográfica
5	Taylor & Francis	Expert Opinion	André J. Scheen	2018	Inglés	La seguridad de empagliflozina más metformina para el tratamiento de la diabetes tipo 2.	Revisión mediante un análisis tanto de la eficacia como de la seguridad de una terapia dual que combina metformina y empagliflozina.	Esta combinación permitió el control de la diabetes mellitus tipo 2 sin aumentar el riesgo de hipoglucemia, como también redujo niveles de presión arterial y peso corporal.	Revisión bibliográfica
6	BMJ Journals	BMJ	Hoon Kim, Soo Lim, Heon Kwak, Kyong Moon, Sung Moon, Yong-ho, Sin Gon Kim	2018	Inglés	Eficacia y tolerabilidad de la nueva triple terapia combinada en pacientes sin tratamiento previo pacientes con diabetes tipo 2.	Comparar los efectos de dos diferentes regímenes de medicación sobre la glucemia a largo plazo control en diabetes tipo 2.	Se logró identificar que una gran cantidad de pacientes solían a largo o corto plazo perder respuesta a la monoterapia por lo que resulta interesante la terapia combinada para combatir esta patología.	Ensayo controlado aleatorizado

7	Science Direct	Revista clínica española	J. Ena, J. Carretero-Gómez, A. Zapatero-Gaviria, J.C. Blazquez-Encinar, M.J. Iguzquiza-Pellejero, Yangüela, R.	2019	Español	Uso de terapia antihiperglucemiant e con beneficio cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 que requieren hospitalización: un estudio transversal	Evaluar el uso de la terapia con beneficio cardiovascular en pacientes con DM tipo 2 previo al ingreso en servicios de medicina interna.	Se incluyeron 928 pacientes. Un total de 557 (60%) presentó cardiopatía isquémica, 189 (20,4%) enfermedad cerebrovascular, 293 (31,6%) insuficiencia cardiaca, 274 (29,5%) enfermedad renal crónica y 129 (13,9%) enfermedad arterial periférica.	Estudio experimental
8	Science Direct	Revista de la sociedad española de nefrología	Aleix Cases	2022	Español	Agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) en el manejo del paciente con diabetes mellitus tipo 2. Una aproximación para el nefrólogo	Determinar los usos y beneficios de los agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1).	Considerando que la prevalencia de enfermedad renal crónica es elevada en la DM2, se ha demostrado que los agonistas GLP-1 pueden beneficiar a pacientes con función renal reducida.	Revisión bibliográfica
9	Science Direct	Revista colombiana de cardiología	Buitrago A, Sánchez C.	2019	Español	Mecanismos de acción de los inhibidores de cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 SGLT2: Más allá del control de la glicemia.	Determinar los mecanismos de acción de los inhibidores de cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 SGLT2.	Se ha determinado que los inhibidores SGLT-2 pueden ocasionar efectos miocárdicos, reducción de la microalbuminuria, efectos metabólicos no glicémicos, aumento del hematocrito y uricosuria.	Revisión bibliográfica
10	PubMed	Diabetes research and	D. Patoulias, K. Stavropoulos	2019	Inglés	Eficacia glucémica y seguridad del agonista del	Proporcionar estimaciones precisas del efecto con respecto	Este metaanálisis sugiere que una combinación de GLP-1RA/SGLT-2i, si se tolera,	Metaanálisis

		clinical practice.	, K. Imprialos, A. Katsimardou , M-S. Kalogirou, K. Koutsampasopoulos, I. Zografou, C. Papadopoulou, A. Karagiannis, M. Dumas			receptor del péptido 1 similar al glucagón además del tratamiento con inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa-2 en comparación con el inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa-2 solo: una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorios	a la seguridad y la eficacia de la adición de un GLP-1RA además del tratamiento con SGLT-2.	ejerce efectos beneficiosos significativos sobre el control glucémico y la pérdida de peso corporal, sin embargo, aumenta el riesgo de hipoglucemia y eventos adversos gastrointestinales.	
11	PubMed	Diabetes Obesity and Metabolism	Mantsiou C, Karagiannis T, Kakotrichi P, Malandris K, Avgerinos L, A, Tsapas A, Bekiari E.	2020	Inglés	Agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón e inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa como terapia combinada para la diabetes tipo 2: una revisión sistemática y un metanálisis	evaluar la eficacia y la seguridad de la terapia combinada con un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1 RA) y un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2i) en pacientes con diabetes tipo 2.	El tratamiento combinado con GLP-1RA/SGLT2i parece reducir la HbA1c , el peso corporal y la presión arterial sistólica sin aumentar el riesgo de hipoglucemia grave en comparación con GLP-1RA o SGLT2i.	Metaanálisis
12	PubMed	Journal of Nippon Medical	Fumitaka Okajima, Hitoshi	2020	Inglés	Eficacia y seguridad de la terapia combinada basada	Determinar la seguridad y eficacia de miglitol o repaglinida con	La adición de alogliptina a la monoterapia con repaglinida no provocó una secreción	Metaanálisis

			Sugihara, Naoya Emoto			en miglitol o repaglinida con alogliptina para pacientes con diabetes tipo 2 sin tratamiento previo.	alogliptina, por no haber estudios previos que analicen este caso.	inadecuada de insulina independiente de la glucosa y no pareció aumentar la incidencia de hipoglucemia.	
13	PubMed	British Journal of Clinical Pharmacology	Hiroyuki Inoue, Yoko Tamaki, Yushi Kashihara, Shota Muraki, Makoto Kakara, Takeshi Hirota and Ichiro Ieiri	2019	Inglés	Eficacia de los inhibidores de DPP-4, los análogos de GLP-1 y los inhibidores de SGLT2 como complementos de la monoterapia con metformina en pacientes con DM2: un metanálisis basado en un modelo.	Cuantificar los efectos hipoglucemiantes de los (DPP-4i), (GLP-1r) y (SGLT2i) como complemento -en tratamientos con monoterapia con metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) utilizando un metanálisis basado en modelos (MBMA).	Exenatida una vez por semana, liraglutida y 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 controlados inadecuadamente con monoterapia con metformina.	Metaanálisis
14	PubMed	Wiley	Yehuda Handelsman, Chantal Mathieu, Stefano Del Prato, Eva Johnsson, Raisa Kurllyandskaya, Nayyar, Ricardo	2018	Inglés	Eficacia y seguridad sostenida durante 52 semanas de la terapia triple con dapagliflozina más saxagliptina frente a la terapia dual con sitagliptina más metformina en pacientes con diabetes tipo 2 no controlada	Comparar la eficacia y seguridad de una estrategia de intensificación de la terapia de combinación triple temprana con dapagliflozina (DAPA) más saxagliptina (SAXA) con una estrategia de terapia dual con sitagliptina (SITA) en pacientes	La intensificación temprana a la terapia triple con DAPA más SAXA da como resultado un control glucémico mejor y más duradero que la adición de SITA solo (terapia dual) en pacientes con niveles altos de HbA1c que no están controlados con monoterapia con MET.	Ensayo

			Garcia-Sanchez, Julio Rosenstock.				con diabetes tipo 2 que no están controlados adecuadamente con metformina.		
15	PubMed	BMJ	Nam Hoon Kim, Soo Lim, Soo Heon Kwak, Luna Min Kyong, Jun Sung Luna, Yong Ho Lee, Ho Chan Cho, junio joven lee, Sin Gon Kim	2018	Inglés	Eficacia y tolerabilidad de la nueva terapia de combinación triple en pacientes con diabetes tipo 2 sin tratamiento previo del ensayo TRIPLE-AXEL: protocolo para un ensayo controlado aleatorizado abierto	Determinar si una nueva terapia de combinación triple con metformina, dapagliflozina y saxagliptina tiene un efecto beneficioso sobre el control glucémico duradero en comparación con la terapia convencional en pacientes con diabetes tipo 2.	La respuesta al tratamiento fue adecuada sin embargo es inevitable el hecho de tener episodios de hipoglicemia no deseada o subida de peso.	Ensayo
16	PubMed	Frontiers	Chen Li, Jie Luo, Mingyan Jiang, Keke Wang.	2022	Inglés	Eficacia y seguridad de la terapia combinada con agonistas del receptor de GLP-1 e inhibidores de SGLT-2 en la diabetes mellitus tipo 2: revisión sistemática y metanálisis.	Evaluar la eficacia y seguridad de su combinación, centrándose enfáticamente en los efectos de la duración del tratamiento y los medicamentos complementarios.	La terapia combinada con agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón e inhibidor del cotransportador 2 de sodio-glucosa mostró efectos superiores en la reducción de la HbA1c, el peso corporal, la FPG, la PG a las 2 h, la PAS, el IMC y el LDL-C, sin mayores problemas de seguridad, en comparación con la monoterapia.	Revisión sistemática

17	PubMed	Diabetes Obesity	Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaris D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ.	2018	Inglés	Eficacia y seguridad de los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón en la diabetes tipo 2: una revisión sistemática y un análisis de comparación de tratamientos mixtos	Comparar la eficacia y la seguridad de los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1RA) en personas con diabetes tipo 2.	Todos los AR-GLP-1 mejoran el control glucémico, reducen el peso corporal y aumentan el riesgo de síntomas gastrointestinales adversos en comparación con el placebo. Aunque no hubo diferencias cuando se compararon los agentes de acción corta entre sí o cuando se compararon los agentes de acción prolongada entre sí	Revisión sistemática
18	PubMed	Diabetes Obesity	Hussein H, Zaccardi F, Khunti K, Davies MJ, Patsko E, Dhalwani NN, Kloecker DE, Ioannidou E, Gray LJ.	2020	Inglés	Eficacia y tolerabilidad de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 y los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón: una revisión sistemática y un metanálisis en red	Comparar la eficacia y la tolerabilidad de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT-2is) y los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1RA) en adultos con diabetes tipo 2.	Los AR-GLP-1 de acción prolongada mostraron superioridad en la reducción de los niveles de HbA1c, el peso corporal y la circunferencia de la cintura. SGLT-2is mostró reducciones en los niveles de presión arterial.	Revisión sistemática y metanálisis.
19	PubMed	Journal of Diabetes investigation	Min SH, Yoon JH, Hahn S, Cho YM.	2018	Inglés	Eficacia y seguridad de la terapia combinada con un inhibidor de la α -glucosidasa y un inhibidor de la	Examinar la eficacia y seguridad de la adición de un inhibidor de DPP4 a pacientes con diabetes tipo 2 controlada de manera	La adición de un inhibidor de DPP4 a pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada con un AGI logró un mejor control glucémico sin	Revisión sistemática

						dipeptidil peptidasa-4 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: una revisión sistemática con metanálisis	inadecuada con un inhibidor de la α -glucosidasa.	aumentar más el riesgo de aumento de peso e hipoglucemia.	
20	PubMed	Journal of clinical medicine	Milder TY, Stocker SL, Abdel Shaheed C, McGrath-Cadell L, Samocha-Bonet D, Greenfield JR, Day RO.	2019	Inglés	Terapia combinada con un inhibidor de SGLT2 como tratamiento inicial para la diabetes tipo 2: revisión sistemática y metanálisis	Comparar la eficacia y la seguridad de la terapia de combinación de (SGLT2) en adultos con diabetes tipo 2 sin tratamiento previo; terapia inicial de combinación de inhibidores de SGLT2 en dosis altas y bajas.	La terapia combinada inicial de inhibidor de SGLT2/metformina tiene beneficios glucémicos y de peso en comparación con cualquiera de los agentes solos y parece relativamente segura.	Revisión sistemática
21	PubMed	Diabetes and Metabolism	Patoulias D, Katsimardou A, Kalogirou MS, Zografou I, Toumpourleka M, Imprialos K, Stavropoulos K, Stergiou I, Papadopoulou C, Doumas M.	2020	Inglés	¿Agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón o inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 como terapia adicional para pacientes con diabetes tipo 2? Una revisión sistemática y metanálisis de criterios de valoración	Proporcionar estimaciones del efecto con respecto al papel de GLP-1RA frente a SGLT-2is como tratamientos complementarios en pacientes no controlados con monoterapia con metformina.	Nuestro metanálisis sugiere que los AR GLP-1 proporcionan mejores efectos glucémicos que los SGLT-2 en pacientes con DM2 no controlados con metformina, aunque aumentan el riesgo de hipoglucemia y eventos adversos gastrointestinales.	Metanálisis

						metabólicos indirectos			
22	PubMed	Diabetes Ther	Cai X, Gao X, Yang W, Han X, Ji L.	2018	Inglés	Eficacia y seguridad de la terapia de combinación inicial en pacientes con diabetes tipo 2 sin tratamiento previo: una revisión sistemática y metanálisis	Evaluar la eficacia y la seguridad de la terapia combinada inicial en comparación con la monoterapia en pacientes con diabetes tipo 2 sin tratamiento previo.	En comparación con la monoterapia con metformina, las terapias combinadas iniciales con DPP-4 más SGLT2i y metformina, se asociaron con riesgos similares de hipoglucemia	Revisión sistemática
23	PubMed	Circulation	Neuen BL, Oshima M, Agarwal R, Arnott C, Cherney DZ, Edwards R, Langkilde AM, Heerspink HJL.	2022	inglés	Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 y riesgo de hiperpotasemia en personas con diabetes tipo 2: un metanálisis de datos de participantes individuales de ensayos controlados aleatorios	Determinar el riesgo de hiperpotasemia grave en personas con protocolos de manejo basados en inhibidores SGLT2.	Los inhibidores de SGLT2 reducen el riesgo de hiperpotasemia grave en personas con diabetes tipo 2 de alto riesgo cardiovascular o con enfermedad renal crónica sin aumentar el riesgo de hipopotasemia.	Metanálisis
24	Pubmed	Diabetes Obesity and Metabolism	Brown E, Surya P, Cuthbertson D, Wilding J.	2018	Inglés	A review of the mechanism of action, metabolic profile and haemodynamic effects of sodium-glucose co-transporter-2	Describir los efectos de los inhibidores de SGLT2 y como esto puede cambiar el curso de la diabetes tipo 2.	Con la inhibición de la reabsorción de glucosa a nivel renal, parece ser una forma notable y sencilla de tratar la diabetes tipo 1, sin embargo, existen efectos adversos como la cetoacidosis diabética.	Revisión bibliográfica

						inhibitors			
25	Pubmed	BJCP	Hiroyuki I, Yoko T, Yushi K, Shota M, Makoto K, Takeshi H, Ichirheo L.	2019	Inglés	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	Cuantificar los efectos hipoglucemiantes de los DPP-4i, GLP-1 y SGLT2i como complemento -en tratamientos con monoterapia con metformina en pacientes con DM2 utilizando un metanálisis basado en modelos (MBMA).	Setenta y seis publicaciones fueron elegibles para este estudio. Las reducciones de FPG y HbA1c con exenatida, liraglutida y dulaglutida una vez a la semana fueron mayores que con otros fármacos. Los efectos hipoglucemiantes de DPP-4i y SGLT2i fueron similares.	Revisión sistemática
26	Pubmed	Jama	Volteador R, Frighi, Holman R.	2018	Inglés	Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group	Evaluar con qué frecuencia cada terapia puede alcanzar los niveles objetivo de control glucémico establecidos por la Asociación Americana de Diabetes.	Después de 9 años de monoterapia con dieta, insulina o sulfonilurea, el 8 %, 42 % y 24 %, respectivamente, alcanzaron niveles de GPA inferiores a 140 mg/dL y el 9 %, 28 % y 24 % alcanzó niveles de HbA1c por debajo del 7%.	Revisión sistemática
27	Pubmed	American Physiological Society	Dos Santos D, Polidoro J, Borges-	2019	Inglés	Cardioprotection conferred by sodium-glucose cotransporter 2	Evaluar el cardio protección que puede otorgar los SGLT2i al realizar su efecto a nivel	La reutilización de las gliflozinas para mejorar el tratamiento de rutina de los pacientes con insuficiencia	Revisión bibliográfica

			Júnior F, Girardi A.			inhibitors: a renal proximal tubule perspective.	del túbulo proximal renal.	cardíaca con o sin diabetes tipo 2.	
28	Pubmed	Elsevier	Nefs G, Bazelmans E, Marsman D, Snellen N, Galán B.	2019	Inglés	RT-CGM in adults with type 2 diabetes improves both glycaemic and patient-reported outcomes, but independent of each other	Examinar en adultos con diabetes tipo 2 el efecto del inicio del monitoreo continuo de glucosa en tiempo real (RT-CGM) sobre los resultados glucémicos e informados por el paciente (PRO)	Después de seis meses, la HbA 1c, las preocupaciones específicas de la diabetes y la autoeficacia mejoraron (rango d = 0,4 - 0,8), mientras que la tasa de hipoglucemia o la conciencia y la angustia más general no cambiaron.	Revisión sistemática
29	Pubmed	Elsevier	Nakagawa T, Nagai Y, Yamamoto Y, Miyachi A, Hamajima H, Mieno E, Takahashi M.	2019	Inglés	Effects of anagliptin on plasma glucagon levels and gastric emptying in patients with type 2 diabetes: An exploratory randomized controlled trial versus metformin	Evaluar la influencia de un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (anagliptina) en los niveles de glucagón en plasma en pacientes japoneses con diabetes tipo 2 mediante el uso de este nuevo ensayo.	En el grupo de anagliptina, hubo una ligera disminución del área incremental bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo para el glucagón después de la comida de prueba.	Revisión sistemática
30	Pubmed	Elsevier	Tong Y, Huang JQ, Chen Y, Tu M, Wang W.	2023	Inglés	Impact of glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin on bowel cleaning and gastrointestinal	Este estudio observacional tuvo como objetivo principal evaluar la influencia de los AR GLP-1 liraglutida y DPP-4i sitagliptina en la preparación intestinal en la diabetes tipo 2.	La incidencia de limpieza intestinal inadecuada fue de 17,5% en el grupo liraglutida, 20,5% en el grupo sitagliptina y 21,7% en el grupo control.	Revisión sistemática

						symptoms in type 2 diabetes			
31	Pubmed	Elsevier	Smits MM, Fluitman KS, Herrema H, Davids M, Kramer MHH, Groen AK, van Raalte DH.	2021	Inglés	Liraglutide and sitagliptin have no effect on intestinal microbiota composition: A 12-week randomized placebo-controlled trial in adults with type 2 diabetes	Este estudio tuvo como objetivo investigar los efectos de estos agentes en la composición del microbiota en adultos con diabetes tipo 2.	La liraglutida disminuyó la HbA 1c en un 1,3 % y tendió a reducir el peso corporal, pero aumentó el ácido desoxicólico de los ácidos biliares secundarios en las heces.	Revisión sistemática
32	The American Journal of Medicine	The American Journal of Medicine	Tmothy Bailey	2018	Inglés	Opciones para la terapia combinada en la diabetes tipo 2: comparación de la declaración de posición de ADA/EASD y el algoritmo AACE/ACE	Determinar posibles opciones de terapia combinada para la diabetes tipo 2.	Los nuevos antidiabéticos orales ofrecen un sin número de beneficios como terapia complementaria, siempre con la necesidad de individualizar acorde a cada paciente.	Guía de manejo práctico y clínico.
33	Scielo	Revista Cubana de Salud Pública	Núñez S, Delgado A, Simancas D.	2020	Español	Tendencias y análisis espacio-temporal de la mortalidad por diabetes mellitus en Ecuador, 2001-2016	Analizar los patrones temporales y espaciales de mortalidad por diabetes mellitus en Ecuador durante el periodo 2001-2016.	Durante el periodo 2001-2016 se registraron 57 788 defunciones por diabetes mellitus en el Ecuador, las tasas ajustadas por edad en hombres reportaron 2,4 % y en las mujeres ascendió al 1,50 %.	Revisión sistemática

Elaborado por: García C. (2023)

DISCUSIÓN

Es indiscutible que la diabetes mellitus no controlada tiene una alta relación con complicaciones microvasculares y macrovasculares; pues ensayos de alta relevancia como el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido en sus actualizaciones menciona que el control estricto de la glucemia acompañado de un control de la presión arterial juega un papel fundamental al momento de evitar complicaciones (4,10).

No es un dato novedoso mencionar que la evolución natural de la enfermedad limita el control glucémico a largo plazo, es así como Volteador R y et al. (2021), analizan el estudio UKPDS 49 publicado en 1999, donde se evaluó un total de 4075 pacientes con diagnóstico reciente de diabetes mellitus, rango de edad entre 25 – 65 años, con una glucosa plasmática en ayunas de entre 162 – 259 mg/dL, HbA1c entre 7,5% a 10,7% y un índice de masa corporal promedio entre 29 kg/m²; se evaluó la monoterapia con dieta, insulina y sulfonilureas; alcanzaron niveles de glucosa plasmática en ayunas menores a 140 mg/dL en los primeros 9 años de tratamiento en un porcentaje de 9%, 28% y 24% respectivamente; en un grupo aislado que uso metformina se evidencio que el 18% alcanzo valores de glucosa plasmática en ayunas menores a 140 mg/dL; los pacientes que con dificultad alcanzaron los objetivos terapéuticos fueron aquellos pacientes con IMC más elevado, más jóvenes y aquellos con niveles glicémicos más altos al inicio del estudio; se concluyó en este estudio que en general la monoterapia aumentó dos o tres veces la cantidad de pacientes que alcanzaban los valores de HbA1c objetivo, sin embargo con el paso de los años el porcentaje de pacientes que mantenían rangos objetivos con monoterapia disminuía hasta llegar a un 25%, necesitando de terapias múltiples para alcanzar nuevamente objetivos terapéuticos (6,7,10).

Considerando que la monoterapia es muy provechosa, pero a larga data por la propia evolución de la enfermedad se requiere el uso de terapias múltiples, en este sentido como

menciona Patoulas D y et al. (2019), en donde se realizó una revisión de la literatura en donde se analizan tres metaanálisis en los cuales se compara la terapia múltiple basada en GLP-1 más SGLT-2i versus SGLT-2i sola o junto a placebo, el ensayo AWARDS-10 usó dulaglutida, DURATION-8 usó exenatida y SUSTAIN usó semaglutida; reuniendo así los datos de 1042 pacientes, de estos 521 usuarios usaron dosis máximo de terapia múltiple de GLP-1 y SGLT-2i, y los 521 restantes usaron netamente SGLT-2i, dentro de los resultados más relevantes se observó que la terapia múltiple con los fármacos mencionados obtuvieron una disminución del 0.91% (-1,41 a 0,42) de HbA1c en comparación a la monoterapia con SGLT-2i (11); una disminución de 1,95 kg (-3,83 a 0,007) en peso corporal en comparación con la monoterapia; una disminución de 1,52 mmol/L (-2,17 a -0,88) en glucosa plasmática en comparación a la monoterapia; una disminución de 3,64 mm Hg (-6.24 a 1.03) en los niveles de tensión arterial sistólica en comparación a la monoterapia; un aumento de hipoglucemias (5,96 a 1,15). Así se logró evidenciar que la terapia múltiple provocó grandes beneficios sobre el control glucémico y pérdida de peso corporal, no obstante, aumentó el riesgo de hipoglucemias (12–15).

Los avances en el tratamiento de la diabetes mellitus incluso han llegado al punto de recomendar terapia múltiple desde el inicio del diagnóstico de dicha enfermedad, en este sentido Okajima y colaboradores en 2021 considerando que la literatura indica que la hiperglucemia posprandial tiene un mayor efecto respecto a la hiperglucemia en ayunas al momento de ocasionar complicaciones cardíacas, realizaron un estudio para analizar la eficacia y seguridad de combinar un inhibidores de la alfa-glucosidasa (miglitol) o repaglinida más un inhibidor DPP-4 (alogliptina) en pacientes con diabetes mellitus sin tratamiento previo; con una edad media de 58 años, un IMC alrededor de 24,5 kg/m², HbA1c entre 8 – 9%; donde se estudió a 18 pacientes con diabetes mellitus, todos ellos sin terapia farmacológica, en un principio se administró monoterapia con miglitol y

repaglinida donde se evidenció que la HbA1c disminuyó alrededor de 0,4% en el grupo de miglitol y 1,5% en el grupo de repaglinida; luego del uso de la monoterapia se realizó la terapia múltiple donde al cabo de 6 meses se evidenció un cambio significativo en ambos grupos de control; el grupo de miglitol la HbA1c fue de alrededor de 7,5%; y en el grupo de repaglinida la HbA1c fue de alrededor de 6,2%; se evidenció una gran ventaja con la terapia múltiple; respecto a efectos adversos netamente un paciente del grupo de repaglinida tuvo un episodio de hipoglucemia a los 2 meses de tratamiento que respondió adecuadamente con la ingesta de glucosa oral (16).

Inoue H et al. (2018), realizaron una comparación del uso de inhibidores DPP-4, análogos GLP-1 e inhibidores SGLT2i como complemento a la metformina; donde luego de analizar 76 estudios se demostró que los análogos GLP-1 se asociaron a mayor reducción de HbA1c con valores entre 7,6 a 8,2% , evidenciándose una gran ventaja sobre los inhibidores DPP-4 en la mayoría de estudios analizados ya que estos obtuvieron valores de entre 8 a 8,2%, todo esto luego del análisis de estudios aislados como DURATION-2 donde se comparó a la exenatida (2 mg a la semana) con la sitagliptina (100 mg día) evidenciándose una notable superioridad del primer fármaco en cuestión respecto a la reducción de HbA1c (17). En una comparación más detallada netamente entre los análogos GLP-1 de corta y larga duración se logró evidenciar que dichos medicamentos de acción prolongada se asociaron a mayores reducciones de glucosa plasmática en ayunas y HbA1c pues estos medicamentos aseguran un perfil de concentración del medicamento a lo largo del tiempo asegurando un control glucémico a larga data (17) (18). Patoulas D et al. (2020), en su estudio también evidenció que los análogos GLP-1 obtuvieron una disminución notable de HbA1c sin cambios destacables en el peso corporal o la glucemia en ayunas; sin relación con episodios de hipoglucemia severa, ni impactos en la tensión arterial (19–22).

En un estudio se intentó comparar la eficacia de una terapia triple con dapaglifozina (DAPA) más saxagliptina (SAXA) versus una terapia doble con sitagliptina (SITA) en pacientes con diabetes mellitus que no respondieron a la monoterapia con metformina; se incluyó a pacientes mayores a 18 años con diagnóstico de diabetes mellitus mal controlada por presentar HbA1c entre 8 – 10,5%, y que hayan consumido metformina por lo menos 8 semanas, un estudio que tardó 52 semanas donde al final se evidenció que se produjo una reducción mayor de la HbA1c en pacientes con triple terapia de DAPA más SAXA más metformina en comparación con la doble terapia de SITA y metformina con una reducción de $-1.41 \pm 0,007$ % frente a $-1,07 \pm 0,07$ % respectivamente; los riesgos de hipoglucemia fueron bajos para ambos grupos en cuestión (23–25).

Min SH. et al. (2018), compararon la seguridad y eficacia del uso de la monoterapia con inhibidores de la α – glucosidasa (IAG) versus la combinación de IAG más inhibidores DPP-4 mediante un análisis de material bibliográfico, luego del análisis de alrededor de 40 ensayos se evidenció que la terapia combinada provocó una reducción notable de Hb1Ac respecto a la monoterapia, la reducción fue de entre -1,6 a -0,8 %; sin aumento de peso corporal; con leves efectos adversos gastrointestinales (8,9).

Acorde a la última actualización de la Asociación Americana de Diabetes (ADA 2022) mediante un algoritmo terapéutico que se divide en dos secciones recomienda lo siguiente: La primera sección para pacientes con alto riesgo o enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, enfermedad renal crónica o insuficiencia cardíaca, independientemente de la hemoglobina glicosilada inicial o del uso de metformina, las personas deben tomar un inhibidor de SGLT2 o un agonista del receptor de GLP-1. En esta sección se la divide en tres subconjuntos: primer subconjunto son las personas que han conocido una enfermedad cardiovascular aterosclerótica o que tienen un alto riesgo de enfermedad cardiovascular, esas personas pueden recibir un inhibidor de SGLT2 o un

agonista del receptor de GLP-1. Si uno de ellos no es suficiente por sí solo, se podría combinar los dos; el segundo subconjunto indica que, si un paciente tiene insuficiencia cardíaca, hay una opción básica, que es usar un inhibidor de SGLT2 a menos que haya alguna contraindicación para su uso; finalmente el tercer subconjunto, si un paciente tiene ERC, se observa si tiene albuminuria o no. Si tiene albuminuria, la primera opción es un inhibidor de SGLT2, pero si eso no es posible, los pacientes pueden recibir un agonista del receptor de GLP-1. Si no tiene albuminuria, se puede usar un agonista del receptor de GLP-1 o un inhibidor de SGLT2, y eventualmente la combinación de los dos (26). Mientras que aquellos pacientes que no presenten ningún tipo de comorbilidad lo que la guía recomienda es analizar tres parámetros: necesidad de disminuir hipoglicemias, necesidad de disminuir peso y el costo de los medicamentos (26).

De igual manera la American Association of clinical Endocrinology (AACE 2023), recomienda que en un principio el tratamiento para la diabetes sea guiado en base a comorbilidades del paciente; en este sentido pacientes con riesgo moderado o alto de problemas cardiovascular deben usar GLP-1 o SGLT2i; paciente con insuficiencia cardíaca deberían usar SGLT2i, pacientes con eventos cerebrovasculares previos o con alto riesgo de los mismos deben usar GLP-1 y pacientes con insuficiencia hepática crónica deben usar SGLT2i o GLP-1 y aquellos sin comorbilidades deben usar metformina; esta guía considera como fracaso de la monoterapia aquellos pacientes que en los primeros 3 meses no alcancen una $HbA1c \leq 6,5\%$ para la mayoría de pacientes y valores entre 7% - 8% para pacientes con alto riesgo de sufrir eventos adversos por hipoglicemia, en estos pacientes la guía recomienda complementar la monoterapia con SGLT2i para el primer grupo; GLP-1 para el segundo y tercer grupo; y GLP-1 o SGLT2i para el cuarto grupo; para el grupo que inicia con metformina se recomienda en uso de cualquier agente antidiabético a dosis bajas (27).

CONCLUSIONES

- Concluimos que luego de analizar la literatura acerca del uso de terapias múltiples en pacientes con inadecuada respuesta a la monoterapia, podemos evidenciar que en la mayoría de estudios revisados la terapia múltiple conllevó a la obtención de mejores cifras glucémicas respecto a la monoterapia; en el mayor número de casos esta terapia múltiple es empleada luego del fracaso de la monoterapia y en otros casos incluso se la usaba desde el inicio del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus.
- Se concluye que las sulfonilureas son de los medicamentos más usados como complemento a la metformina, sin embargo, con el arribo de grupos farmacológicos con gran sustento científico como terapia múltiple como lo son los GLP-1 y SGLT2i; estos otorgan un rango terapéutico muy favorable al momento de alcanzar metas terapéuticas, pues la seguridad que brindan dichos medicamentos permite su uso confiable en diferentes circunstancias y en diferentes contextos del paciente.
- Concluimos que analizando los diferentes contextos y comorbilidades que puede padecer cada paciente, hemos de decir que, en caso de pacientes con alto riesgo cardiovascular se puede usar SGLT-2i pues estos reducen los riesgos de hiperpotasemia sin aumentar los cuadros de hipopotasemia; en pacientes obesos una de las mejores elecciones son los análogos GLP-1 pues tienen la capacidad de reducir el peso corporal de hasta 3kg, usándose incluso en pacientes obesos sin diabetes mellitus; en pacientes con problemas cardíacos se tiene una recomendación moderada con el uso de sulfonilureas pues a pesar de que las de primera generación están contraindicadas en pacientes con problemas cardíacos, las de segunda generación carecen de efectos negativos a este nivel; finalmente

en pacientes con insuficiencia renal avanzada el uso de inhibidores DPP-4 pueden ser usados con seguridad llegando al punto de que la linagliptina no requiere ajuste de dosis en estos casos.

- En conclusión, luego de la revisión de los estudios disponibles se puede afirmar que la mejor combinación como terapia múltiple considerando el efecto y la seguridad de su uso es la combinación de análogos GLP-1 más SGLT2i; pues la evidencia científica demostró un mejor control glucémico con una mayor disminución de HbA1c, y con riesgos de cuadros hipoglucémicos bajos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rovalino M, Betancourt M. Vista de Revisión bibliográfica sobre diagnóstico y tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con síndrome metabólico. Recimundo [Internet]. 2022 [citado 5 de junio de 2023];6(1):319-30. Disponible en: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/1884/2270>
2. Villalba L. Vista de Diabetes mellitus: los orígenes de un no tan dulce término | Médicas UIS. Medicas UIS [Internet]. 2022 [citado 5 de junio de 2023];1(1):75-81. Disponible en: <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/13976/12870>
3. Arroyo D, Goicoechea Diezandino M. Fármacos Antidiabéticos Orales e Insulinas TEXTO COMPLETO. Zero Tolerancia. 2020;1.
4. Kim NH, Lim S, Kwak SH, Moon MK, Moon JS, Lee YH, et al. Efficacy and tolerability of novel triple combination therapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes from the TRIPLE-AXEL trial: protocol for an open-label randomised controlled trial. BMJ Open [Internet]. 1 de septiembre de 2018 [citado 5 de junio de 2023];8(9):e022448. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/8/9/e022448>
5. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic Control with Diet, Sulfonylurea, Metformin, or Insulin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Progressive Requirement for Multiple Therapies (UKPDS 49) [Internet]. 2021. Disponible en: <https://jamanetwork.com/>
6. Min SH, Yoon JH, Hahn S, Cho YM. Efficacy and safety of combination therapy with an α -glucosidase inhibitor and a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review with meta-analysis. J Diabetes Investig. 1 de julio de 2018;9(4):893-902.
7. Lavernia F, Adkins SE, Shubrook JH. Use of oral combination therapy for type 2 diabetes in primary care: Meeting individualized patient goals. Postgrad Med. 1 de enero de 2018;127(8):808-17.
8. Kim NH, Lim S, Kwak SH, Moon MK, Moon JS, Lee YH, et al. Efficacy and tolerability of novel triple combination therapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes from the TRIPLE-AXEL trial: protocol for an open-label randomised controlled trial. BMJ Open [Internet]. 1 de septiembre de 2018 [citado 5 de junio

de 2023];8(9):e022448. Disponible en:
<https://bmjopen.bmj.com/content/8/9/e022448>

9. Mantsiou C, Karagiannis T, Kakotrichi P, Malandris K, Avgerinos I, Liakos A, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors as combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 1 de octubre de 2020;22(10):1857-68.
10. Patoulas D, Stavropoulos K, Imprialos K, Katsimardou A, Kalogirou MS, Koutsampasopoulos K, et al. Glycemic efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonist on top of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor treatment compared to sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor alone: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 158, *Diabetes Research and Clinical Practice*. Elsevier Ireland Ltd; 2019.
11. Nefs G, Bazelmans E, Marsman D, Snellen N, Tack CJ, de Galan BE. RT-CGM in adults with type 1 diabetes improves both glycaemic and patient-reported outcomes, but independent of each other. *Diabetes Res Clin Pract.* 1 de diciembre de 2019;158.
12. Nakagawa T, Nagai Y, Yamamoto Y, Miyachi A, Hamajima H, Mieno E, et al. Effects of anagliptin on plasma glucagon levels and gastric emptying in patients with type 2 diabetes: An exploratory randomized controlled trial versus metformin. *Diabetes Res Clin Pract.* 1 de diciembre de 2019;158.
13. Rinkel WD, van Nieuwkastele S, Castro Cabezas M, van Neck JW, Birnie E, Coert JH. Balance, risk of falls, risk factors and fall-related costs in individuals with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 1 de diciembre de 2019;158.
14. Okajima F, Sugihara H, Emoto N. Efficacy and safety of miglitol-or repaglinide-based combination therapy with alogliptin for drug-naïve patients with type 2 diabetes: An open-label, single-center, parallel, randomized controlled pilot study. *Journal of Nippon Medical School.* 2021;88(1):71-9.
15. 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 [Internet].* 1 de febrero de 2019 [citado 8 de junio de 2023];85(2):393-402. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcp.13807>

16. Li C, Luo J, Jiang M, Wang K. The Efficacy and Safety of the Combination Therapy With GLP-1 Receptor Agonists and SGLT-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 13, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
17. Patoulías D, Katsimardou A, Kalogirou MS, Zografou I, Toumpourleka M, Imprialos K, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists or sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors as add-on therapy for patients with type 2 diabetes? A systematic review and meta-analysis of surrogate metabolic endpoints. *Diabetes Metab*. 1 de septiembre de 2020;46(4):272-9.
18. Cases A. Agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) en el manejo del paciente con diabetes mellitus tipo 2. Una aproximación para el nefrólogo. *Nefrología*. agosto de 2022;
19. Buitrago Sandoval AF, Sánchez Vallejo CA. Mechanism of action of Type 2 Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors: Beyond glycaemic control. *Revista Colombiana de Cardiología*. 1 de marzo de 2020;27:22-5.
20. Hussein H, Zaccardi F, Khunti K, Davies MJ, Patsko E, Dhalwani NN, et al. Efficacy and tolerability of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 1 de julio de 2020 [citado 8 de junio de 2023];22(7):1035-46. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.14008>
21. Handelsman Y, Mathieu C, Del Prato S, Johnsson E, Kurlyandskaya R, Iqbal N, et al. Sustained 52-week efficacy and safety of triple therapy with dapagliflozin plus saxagliptin versus dual therapy with sitagliptin added to metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 1 de abril de 2019;21(4):883-92.
22. Nicholson MK, Ghazal Asswad R, Wilding JPH. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus—an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(17):2303-10.
23. Lingvay I, Beetz N, Sennewald R, Schuler-Metz A, Bertulis J, Loley C, et al. Triple fixed-dose combination empagliflozin, linagliptin, and metformin for patients with type 2 diabetes. *Postgrad Med*. 18 de mayo de 2020;132(4):337-45.

24. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes-2023. 2022 [citado 5 de septiembre de 2023]; Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc23-SINT>
25. Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Christofides EA, Galindo RJ, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2023 Update. *Endocr Pract.* 1 de mayo de 2023;29(5):305-40.
26. Cai X, Gao X, Yang W, Han X, Ji L. Efficacy and Safety of Initial Combination Therapy in Treatment-Naïve Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Therapy* [Internet]. 1 de octubre de 2018 [citado 8 de junio de 2023];9(5):1995-2014. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13300-018-0493-2>
27. Ena J, Carretero-Gómez J, Zapatero-Gaviria A, Carrasco Sánchez FJ, del Romero-Sánchez M, González-Becerra C, et al. Use of antihyperglycaemic therapy with cardiovascular benefit in patients with type 2 diabetes who require hospitalisation: A cross-sectional study. *Rev Clin Esp.* 1 de noviembre de 2021;221(9):517-28.
28. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 1 de abril de 2017 [citado 8 de junio de 2023];19(4):524-36. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.12849>
29. Molina-Vega M, Muñoz-Garach A, Fernández-García JC, Tinahones FJ. The safety of DPP-4 inhibitor and SGLT2 inhibitor combination therapies. Vol. 17, *Expert Opinion on Drug Safety.* Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 815-24.
30. Milder TY, Stocker SL, Shaheed CA, McGrath-Cadell L, Samocha-Bonet D, Greenfield JR, et al. Combination therapy with an SGLT2 inhibitor as initial treatment for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Vol. 8, *Journal of Clinical Medicine.* MDPI; 2019.
31. Brown E, Rajeev SP, Cuthbertson DJ, H Wilding JP, John H Wilding CP. A review of the mechanism of action, metabolic profile and haemodynamic effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. 2019; Disponible en: <https://publons.com/publon/>

32. Neuen BL, Oshima M, Agarwal R, Arnott C, Cherney DZ, Edwards R, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Hyperkalemia in People with Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Individual Participant Data from Randomized, Controlled Trials. *Circulation* [Internet]. 10 de mayo de 2022 [citado 8 de junio de 2023];145(19):1460-70. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057736>
33. Scheen AJ. The safety of empagliflozin plus metformin for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf.* 3 de agosto de 2018;17(8):837-48.

ANEXOS

ANEXO #1. PROTOCOLO

1. DATOS GENERALES DEL PROYECTO DE TITULACIÓN

TÍTULO:	
Alternativas para el manejo farmacológico de la diabetes mellitus tipo ii, en pacientes adultos con inadecuada respuesta a la monoterapia. Revisión sistemática.	
UNIDAD ACADÉMICA:	
Salud y Bienestar	
CARRERA:	
Medicina	
RESPONSABLE(S) DEL PROYECTO:	
Carlos Andrés García Herrera – María Silvana Calle Gutiérrez	
LÍNEA DE INVESTIGACIÓN DE LA CARRERA	
Línea de Investigación: Línea 12: Salud y Bienestar por ciclos de vida Sublínea: 1	
TIEMPO DE EJECUCIÓN DEL PROYECTO	
Duración del proyecto en meses:	<i>9 meses</i>
FINANCIAMIENTO DEL PROYECTO	
Monto total del financiamiento para ejecutar el PROYECTO en dólares de los Estados Unidos de Norteamérica (USD)	Monto en (USD) \$: 200

2. DESCRIPCIÓN DE LA PROPUESTA

2.1. RESUMEN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Antecedentes: La diabetes mellitus para su control implica medidas farmacológicas; principalmente basadas en una monoterapia que muchas veces no cumple los objetivos planteados; por ello se opta por terapias múltiples luego del fracaso de la monoterapia o desde el inicio del tratamiento. **Objetivo general:** Analizar las evidencias acerca de alternativas para el manejo farmacológico de la diabetes mellitus tipo II, en pacientes adultos con inadecuada respuesta a la monoterapia, para así crear un criterio fundamentado sobre el uso de terapias alternativas a la monoterapia. **Método:** estudio tipo revisión sistemática, cualitativo, mediante el uso del método PRISMA, valiéndonos de la revisión de artículos científicos. **Resultados esperados:** con el desarrollo de este trabajo investigativo esperamos obtener suficiente sustento bibliográfico que nos pueda esclarecer el manejo terapéutico alternativo en pacientes que no responden a la monoterapia de la Diabetes Mellitus, para con ello analizar los beneficios de las diferentes combinaciones de fármacos antidiabéticos y sus usos individualizados acorde al contexto clínico y comorbilidades de cada paciente.

2.2. PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus, fármacos hipoglucemiantes, insuficiencia del tratamiento, metformina.

2.3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Desde hace muchos años la diabetes mellitus tipo II, se ha consolidado como una auténtica pandemia que afecta indiscriminadamente a la salud del ser humano, sin importar, raza o condición social; sin lugar a duda todo esto precedido de un sin número de factores genéticos, ambientales e incluso culturales, el tratamiento de la diabetes mellitus puede ser muy sencillo pero en muchas ocasiones puede convertirse en un verdadero reto si no existe adaptación de parte del usuario o incluso si el mismo no cumple con los objetivos planteados; de forma regular luego de instaurado un diagnóstico de diabetes mellitus se suele iniciar el tratamiento con una monoterapia basada en una biguanida como es la metformina; medicamento valioso que suele ser el pilar fundamental para el manejo de la diabetes mellitus, no obstante, en muchas ocasiones puede existir intolerancia al medicamento o el mismo puede no llegar a cumplir con los objetivos terapéuticos planteados por el médico, y aquí surge el problema al tener que optar entre un sin número de antidiabéticos para iniciar con una terapia múltiple. Pues se ha de considerar posibles combinaciones a realizar y beneficios o perjuicios que pudiesen provocar la elección de uno u otro medicamento (1).

En la actualidad muchas guías sugieren el uso de terapias combinadas para combatir la diabetes, ya sean doble terapias e incluso triple terapias, es por esto que resulta de interés conocer a detalle mediante el análisis de estudios sistemáticos, que tan provechosas pueden llegar a ser las terapias combinadas en pacientes con inadecuada respuesta a la monoterapia; analizando los diferentes contextos en los que este tipo de terapias pueden llegar a ser beneficiosas o perjudiciales (1,2,5,6).

2.4. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

La DM2 es una enfermedad crónica progresiva, con el tiempo suele precisar de un tratamiento combinado. La elección de la medicación de segunda línea se basa en las características clínicas y preferencias del paciente. Pueden utilizarse seis familias farmacológicas: las sulfonilureas (SU), las glitazonas (GTZ), los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDDP-4), los iSGLT-2, los análogos de GLP-1 y la Insulina basal (INS). El tratamiento combinado al inicio puede considerarse si el valor de la HbA1c% es superior a 1,5% del objetivo determinado(26).

El estudio Vildagliptin Efficacy in combination with metformin for early treatment of type 2 diabetes (VERIFY) demostró que la terapia combinada inicial es superior a la adición secuencial de medicamentos, por eso no se deben retrasar las recomendaciones de intensificación del tratamiento para los pacientes que no cumplan los objetivos(26).

Durante el tiempo se han llegado a desarrollar un sin número de fármacos antidiabéticos; cada uno de ellos con diferentes potenciales y diferente interferencia con la pérdida de peso, consecuencias cardiacas, renales y como no su efecto hipoglicémico (1). Actualmente se dispone de una gran variedad de hipoglicemiantes orales; a continuación, se describen los diferentes grupos farmacológicos junto a su mecanismo de acción, eficacia clínica y efectos adversos:

Biguanidas

Como principal representante tenemos a la metformina, sin lugar a duda el antidiabético más conocido, es el medicamento recomendado como primera línea en todas las guías clínicas por sus beneficios clínicos como su bajo riesgo de hipoglicemia, precio barato y pocos efectos adversos (3,15).

- ***Mecanismo de acción***

Su mecanismo se basa en inhibir la gluconeogénesis a nivel hepático valiéndose de la inhibición de la enzima glicerol-fosfato-deshidrogenasa, impidiendo el uso de glicerol en el proceso de gluconeogénesis, pues al bloquear a esta enzima se limita la conversión de lactato a piruvato provocando un exceso de lactato a nivel plasmático, y por otra parte activa a la proteína cinasa dependiente de adenosín monofosfato (AMPK) esta suprime la gluconeogénesis con consiguiente inhibición de producción de glucosa; el efecto de la metformina también influye a nivel muscular mejorando la captación de insulina y glucosa; por último, también posee un efecto intestinal un tanto limitado disminuyendo a absorción de glucosa (28).

- ***Eficacia clínica***

Se ha evidenciado que puede disminuir la hemoglobina glicosilada (HbA1c) hasta en un 1 – 2% (3,4).

A nivel cardiaco un estudio de United Kingdom Prospective Diabetes Study, señaló que los pacientes que usaron metformina presentaron notablemente menos efectos cardiovasculares y tasas de mortalidad en comparación a pacientes que usaron sulfonilureas o insulina (3,17,29).

- ***Efectos adversos***

Los principales efectos adversos de la metformina se evidencian a nivel gastrointestinal como náuseas, vómitos y diarreas, dichos efectos son tales que pueden llevar a la intolerancia de dicho medicamento por parte del consumidor, por esto para evitarlos se recomienda iniciar el uso de metformina a dosis bajas e incrementarlas de forma paulatina.

Una de las complicaciones letales de la metformina suele ser la acidosis láctica, aunque presenta una incidencia baja 5 en 100.000 pacientes, este efecto se ha relacionado con entornos de riesgo de sepsis, deshidratación o hipoxemia (12).

Otro de los efectos de la metformina suele ser la hipovitaminosis B12 pues está dentro de su mecanismo de acción reduce la absorción intestinal hasta un 30%, no obstante, raramente se relaciona al consumo de metformina con anemia megaloblástica, pero esto no quita la relación entre el uso prolongado de metformina y una deficiencia de vitamina B12 (8).

- ***Contraindicación***

El uso de metformina debe ser discreto en pacientes con enfermedad renal, se puede usar con seguridad en pacientes con filtrado glomerular estimado de 30 ml/min/1,73m² con ajuste de dosis; en pacientes con filtrado glomerular estimado menor a 30 se contraindica el uso de metformina como también en pacientes sometidos a diálisis (3,4).

Sulfonilureas

Las principales sulfonilureas son las de segunda generación donde destaca la glicazida, glimepirida, glipizida y glibenclamida; de forma regular suelen ser bien tolerados y de coste bajo, su uso es más común como terapia doble junto a metformina (30).

- ***Mecanismo de acción***

Su principal mecanismo de acción es actuar sobre el canal de potasio sensible al ATP situados en las células beta del páncreas endocrino; pues este canal se encarga de regular la secreción de insulina, con esto se estimula su secreción y consiguiente disminución de la glucosa, a más de ello las sulfonilureas sensibilizan los tejidos a la insulina (4).

- **Eficacia clínica**

La capacidad de las sulfonilureas es muy recomendada pues como monoterapia tiene la capacidad de disminuir la HbA1c en 1 – 2%; presentando como gran efecto negativo su estrecha relación con ganancia de peso de hasta 2 – 2,5 kg; se le adjudicaba un efecto negativo a nivel cardiovascular a las sulfonilureas de primera generación sin embargo las de segunda generación carecen de este efecto (3,14).

- **Efectos adversos**

Dentro de su efecto secundario principal encontramos los riesgos de hipoglucemia, aunque no suelen ser graves; este efecto es más frecuente con el uso de sulfonilureas de acción corta; la hipoglucemia se ha relacionado con consumos a dosis elevadas, después de esfuerzos físicos extenuantes, pacientes malnutridos o pacientes que padecen insuficiencia cardíaca, renal o problemas gastrointestinales. Un aspecto a destacar es el hecho de que estos medicamentos tiene una fuerte unión a proteínas, por eso el uso de sulfonilureas concomitantemente con otros fármacos como pueden ser: antihipertensivos, warfarina, sulfamidas y tiazidas pueden provocar una competencia por la unión a proteínas provocando un aumento notable por el riesgo de hipoglucemias (15).

- **Contraindicación**

Muchas sulfonilureas como la glimepirida o glibenclamida son metabolizadas a nivel hepático formando metabolitos con alto potencial hipoglucemiante, dichos metabolitos en condiciones normales son eliminados por la orina, pero en el contexto de pacientes con enfermedad renal crónica existe riesgo de acumulación de dichos metabolitos y consiguiente riesgo de hipoglucemias, por esto se contraindica el uso de este grupo de fármacos en paciente con filtrado glomerular estimado mayor a 60 mL/min/1,73 m² (14).

Inhibidores DPP-4

- **Mecanismo de acción**

Existe un efecto incretino dado por las incretinas; que no son más que hormonas secretadas por el intestino como respuesta a la ingesta de alimentos, el efecto de dichas incretinas radica en promover la secreción de insulina a nivel pancreático; la incretina más conocida es el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1); existe una enzima llamada DPP-4 que se encarga de inhibir las incretinas, por ello los inhibidores DPP-4 bloquean esta acción enzimática promoviendo el aumento del nivel de incretinas y junto a ello el nivel de insulina y el consiguiente efecto hipoglucemiante (17,31).

- **Eficacia clínica**

Tiene un efecto clínico destacable con una capacidad de reducción de hemoglobina glicosilada de 0,7%, riesgo bajo de hipoglucemias; su uso puede ser tanto en monoterapia como en terapia múltiple (31).

Uno de sus grandes beneficios es que pueden ser usados en insuficiencia renal avanzada; incluso medicamentos como la linagliptina no requiere ajuste de dosis por poseer un metabolismo casi en lo absoluto hepático (31).

- **Efectos adversos**

No existen efectos secundarios destacables, se ha descrito casos de artritis o pancreatitis, pero sin literatura suficiente que sustente este apartado (17).

- **Contraindicación**

Se debe manejar con cautela en pacientes con problemas cardiovasculares pues medicamentos como la saxagliptina se la ha relacionado con un aumento notorio de reingresos por insuficiencia cardíaca (31).

Inhibidores de la alfa-glucosidasa

- **Mecanismo de acción**

Este grupo de medicamentos provocan un bloqueo de la enzima intestinal encargada de hidrolizar las moléculas de glucosa en monosacáridos; con esto impide la absorción intestinal de dicha molécula sin riesgo de provocar hipoglucemias (3,31).

- **Eficacia Clínica**

Su eficacia es reducida respecto a la hemoglobina glicosilada con reducción de entre 0,4 – 0,9 %; con un efecto más notorio en la glucemia posprandial, se relaciona con una pérdida de peso de alrededor de 1 kg, sus efectos sobre el riesgo cardiovascular y sobre el perfil lipídico aún no han sido confirmados (3,17).

- **Efectos adversos**

Su principal efecto secundario se da a nivel intestinal con frecuentes diarreas, que ocurren en 1 de cada 2 usuarios; a más de esto requieren un consumo frecuente durante el día (31).

- **Contraindicación**

Por el depósito de metabolitos su uso es limitado en el contexto de enfermedad renal crónica, uno de sus dos representantes como es la acarbosa, suele ser recomendada solo con un filtrado glomerular estimado mayor a 25 mL/min/1,73m², sin embargo, el miglitol está contraindicado por completo en enfermedad renal crónica (17,31).

Inhibidores SGLT-2

A nivel del túbulo proximal existe el cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) a este nivel es una de las proteínas acidosis láctica, responsables de la reabsorción de glucosa filtrada; por ende, los inhibidores SGLT-2 provocan una eliminación de cerca de 100 gramos diarios de glucosa, esto explica su capacidad hipoglucemiante (31,32).

- **Eficacia clínica**

Poseen una capacidad antidiabética moderada, logrando reducciones de la HbA1c de hasta 1% en los primeros tres meses en comparación con las cifras iniciales del paciente, riesgo hipoglucemiante casi nulo, y se lo ha relacionado con pérdidas de peso de entre 3 kg en los primeros meses de tratamiento; uno de sus beneficios más relevantes es su gran capacidad para reducir los eventos cardiovasculares de hasta un 15% llegando a consolidarse como el único antidiabético que ha disminuido notablemente los ingresos por insuficiencia cardíaca (31).

Se han consolidado como uno de los candidatos para ser recomendado en la terapia inicial junto a metformina o incluso como monoterapia de forma especial en pacientes con mayor riesgo de sufrir lesión de órgano diana (33).

Los SGLT-2i han demostrado reducir notablemente los riesgos de hiperpotasemia en pacientes con DM que padecen riesgo altos cardiovasculares o renales, sin provocar un aumento de cuadros de hipopotasemia (34).

- **Efectos adversos**

Su efecto adverso más conocido es el aumento de riesgo de infección micóticas a nivel genital, que suelen ser de curso leve y se resuelven con tratamiento habitual (31).

Agonistas del receptor GLP-1

Como ya se mencionó antes acerca del efecto incretino, se pudo denotar el efecto marcado a favor de la disminución de los niveles de hipoglucemia, sin embargo, este efecto suele ser corto por esto se emplean inhibidores DPP-1 o como este caso agonista de GLP1 (17).

- **Eficacia clínica**

Su característica puede permitir una disminución de hemoglobina glicosilada desde 0,6 a 1,2 %; con riesgo de hipoglucemia mínimo, otra de sus gratas ventajas es su capacidad para reducir el peso, hasta 3 kg; siendo así que se usa en pacientes obesos sin diabetes (18).

- **Efectos adversos**

Considerando que en su gran mayoría este tipo de medicamentos son inyectables por vía subcutánea uno de sus efectos adversos son reacciones cutáneas (35).

2.5. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son alternativas para el manejo farmacológico de la diabetes mellitus tipo II, en pacientes adultos con inadecuada respuesta a la monoterapia?

2.6. OBJETIVOS

2.6.1. GENERAL

- Analizar las evidencias acerca de alternativas para el manejo farmacológico de la diabetes mellitus tipo II, en pacientes adultos con inadecuada respuesta a la monoterapia, para así crear un criterio fundamentado sobre el uso de terapias alternativas a la monoterapia.

2.6.2. ESPECÍFICOS

- Determinar cuáles son los grupos farmacológicos que se usan como alternativa a la monoterapia de la Diabetes Mellitus Tipo II, analizando la evidencia de su uso.
- Indagar acerca de los contextos en los que estas terapias pueden ser beneficiosas o perjudiciales acorde al entorno de cada paciente.
- Describir cuales son las mejores combinaciones farmacológicas como alternativa a la monoterapia en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II, basado en evidencia científica.

2.7. DESCRIPCIÓN METODOLÓGICA

Tipo y área de estudio

El presente trabajo es de tipo revisión sistemática, de enfoque cualitativo, mediante el uso del método PRISMA, que nos permitió una mejor presentación y organización del trabajo, la revisión se la realizó valiéndonos de archivos científicos sobre terapia combinada en Diabetes Mellitus Tipo II publicados en las bases digitales científicas de la Universidad Católica de Cuenca como también de otras bases externas mediante búsquedas sistemáticas con palabras clave.

Métodos, técnicas e instrumentos para la recolección de la información

Criterios de inclusión:

Se han considerado estudios de revisiones sistemáticas, ensayos controlados aleatorizados, ensayos clínicos, metaanálisis, revisiones bibliográficas. estudio de caso único; investigaciones publicadas entre el periodo enero 2018 hasta mayo 2023; trabajos que abarquen información acerca de terapia combinada, doble terapia o triple terapia para el control de la Diabetes Mellitus Tipo II; y que hablen sobre los beneficios de la combinación de determinados fármacos antidiabéticos con respecto a otros.

Criterios de exclusión

Se excluye información de libros, blogs, sitios sin evidencia científica; como también estudios realizados en muestras no humanas; y aquellos publicados antes de enero 2018.

Extracción de datos

Se realizó una búsqueda donde se obtuvieron más de 4.000 artículos, posterior a esto se filtró la información llegando a obtener un total de 32 artículos que fueron los utilizados para la elaboración de este trabajo, se elaboró una ficha bibliográfica con el contenido importante de cada artículo estudiado, La búsqueda sistemática se realizó en PubMed, Science-Direct, BMJ Journal, Taylor & Francis, BMJ Journals y The American Journal of Medicine filtrando a resultados publicados desde 2018 hasta la actualidad.

Procedimientos

Organización de la información mediante un diagrama de flujo con la creación de tablas correspondientes a los artículos utilizados en esta investigación mediante el método PRISMA usando Excel 2019, a más de esto para la creación de la ficha bibliográfica se usó el gestor bibliográfico Mendeley de Elsevier.

Estrategia de búsqueda

Las primeras búsquedas fueron realizadas en febrero de 2023 combinando los siguientes términos “terapia combinada” y “diabetes mellitus tipo II” en la base de datos ya mencionadas, se buscó ampliar los resultados de búsqueda usando operadores booleanos NOT, AND y OR; enlazándolos con los términos “doble terapia”, “triple terapia”, “Inhibidores SGLT-2”, “Agonista GLP-1”, “Inhibidor DPP-4”; La primera búsqueda general realizada con los comandos antes especificados nos arrojó un total de 471 estudios.

La combinación de términos que nos permitió obtener mejores resultados fue la siguiente: ((diabetes [Title]) AND (combination therapy[Title])) NOT (monotherapy[Title]) , (diabetes[Title]) AND (triple therapy[Title]), (diabetes[Title]) AND (double therapy[Title]).

2.8 RESULTADOS ESPERADOS

Mediante este proceso de búsqueda y análisis de información se espera poder obtener información concluyente sobre las terapias múltiples que pueden ser usadas en pacientes que no responden a la monoterapia como tratamiento para la DM.

2.9 ASPECTOS BIOÉTICOS Y SOCIALES

La presente investigación sigue las líneas bioéticas y no presenta ningún conflicto de interés para el autor.

3. DIFUSION DE RESULTADOS

Una vez concluido nuestro trabajo de revisión bibliográfica, varios serán los medios que usaremos para realizar la difusión de los resultados del estudio. Así:

- Exposición del proyecto a un jurado calificador de la Universidad Católica de Cuenca Sede Azogues.
- Publicación del proyecto investigativo en el repositorio de la universidad.

4. PLANIFICACIÓN (CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES)

ACTIVIDADES	Feb 2023				Mar 2023				Abr 2023				May 2023			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Presentación del tema a Unidad de Titulación de la Carrera	X	X														
Registro y Aprobación de tema en Consejo Directivo			X	X												
Elaboración del Protocolo					X	X	X									
Búsqueda bibliográfica ampliada							X	X	X	X	X					
Análisis e interpretación de los resultados												X	X			
Redacción del informe final														X	X	X

ACTIVIDADES	Jun 2023				Jul 2023				Agos 2023				Sept 2023			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Revisión del informe final por parte del tutor/director	X	X	X	X	X	X	X	X	X							
Entrega del informe de investigación a la Unidad de Titulación con el aval del director/tutor para asignación de lectores										X	X					
Revisión de pares lectores												X	X			
Realizar cambios sugeridos por lectores														X		
Revisión y Certificación de originalidad														X		
Inicio de trámite en Biblioteca															X	
Inicio trámite de fiscalización (secretaría de la carrera)															X	X
Sustentación y defensa del trabajo de titulación																X

5. PRESUPUESTO

FUENTE	RECURSOS	UNIDADES	TOTAL
Autofinanciado	Computadora	1	-
Autofinanciado	Internet	2	\$70
Autofinanciado	Transporte	3	\$30
Autofinanciado	Hojas Valoradas	10	\$50
Autofinanciado	Impresiones	150	\$40
		Total	\$200

ACCION	RESPONSABLE
Revisión de la Información y elaboración del Informe	Estudiante
Corrección, Revisión y aprobación del trabajo de titulación	Docente tutor



Carlos Andrés García Herrera portador de la cédula de ciudadanía N° **0302302864**. En calidad de autor y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Alternativas para el manejo farmacológico de la diabetes mellitus tipo II, en pacientes adultos con inadecuada respuesta a la monoterapia. Revisión sistemática”** 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, **15 de septiembre de 2023**

F: 

Carlos Andrés García Herrera

C.I. 0302302864