



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL DEL NOROESTE
“LIC. LUIS DONALDO COLOSIO MURRIETA”
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES No. 2
DIVISIÓN DE MEDICINA
DEPARTAMENTO MEDICINA DE MEDICINA INTERNA**

T E S I S

**IMPACTO DEL USO DE LIRAGLUTIDA EN COMPARACIÓN AL USO DE
DAPAGLIFLOZINA MÁS TRATAMIENTO ESTÁNDAR, PARA EL CONTROL GLUCÉMICO
OPTIMO, EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 DE LA CONSULTA EXTERNA DE
MEDICINA INTERNA Y ENDOCRINOLOGÍA, DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA
ESPECIALIDAD #2 EN CIUDAD OBREGÓN, SONORA**

Para obtener el grado de especialidad en:

MEDICINA INTERNA

Presenta

Citlally Elizabeth del Muro Baeza

Médico Residente de Medicina Interna

Director de tesis

German Noé Lachica Rodríguez

Médico Especialista en Medicina Interna

Ciudad Obregón, Sonora. 2024





Dirección General de Bibliotecas
Ciudad Universitaria
Av. de las Américas y Blvd. Universitarios
C. P. 80010 Culiacán, Sinaloa, México.
Tel. (667) 713 78 32 y 712 50 57
dgbuas@uas.edu.mx

UAS-Dirección General de Bibliotecas

Repositorio Institucional Buelna

Restricciones de uso

Todo el material contenido en la presente tesis está protegido por la Ley Federal de Derechos de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

Queda prohibido la reproducción parcial o total de esta tesis. El uso de imágenes, tablas, gráficas, texto y demás material que sea objeto de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente correctamente mencionando al o los autores del presente estudio empírico. Cualquier uso distinto, como el lucro, reproducción, edición o modificación sin autorización expresa de quienes gozan de la propiedad intelectual, será perseguido y sancionado por el Instituto Nacional de Derechos de Autor.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial
Compartir Igual, 4.0 Internacional



Lugar donde se llevó a cabo el estudio

Hospital de Especialidades No. 2 " Lic. Luis Donaldo Colosio Murrieta " Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional del Noroeste Instituto Mexicano del Seguro Social

Domicilio: Prolongación Hidalgo y Huisaguay S/N Col. Bellavista CP 85130 Cd. Obregón, Sonora, México

Teléfono: (644) 4134590

DEDICATORIA

A mis padres, por su amor incondicional y apoyo infinito al no soltar mi mano.

A mis hermanos, por sus ánimos y su admiración.

A mi Ana Pau y mi Leo, por ser mi motivación diaria.

A mi abuelita Chuy, que me cuida desde el cielo.

A mis maestros por su paciencia y enseñanzas.

A la doctora Fernanda Armenta Manjarrez, por su apoyo moral y académico.

INDICE DE ABREVIATURAS

ADA: Asociación Americana de Diabetes

AACE: Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos

CKD-EPI: Ecuación para cálculo de Tasa de Filtración Glomerular de la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

FID: Federación Internacional de Diabetes

HbA1c: Hemoglobina Glucosilada

HDL: Colesterol de Alta Densidad

iSGLT2: Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2

aGLP-1: agonista de péptido-1 similar al glucagón

LDL: Colesterol de Baja Densidad

TFG: Tasa de Filtración Glomerular

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos

NICE: Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN.....	9
ABSTRACT	11
ANTECEDENTES	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
JUSTIFICACIÓN	21
OBJETIVOS	23
HIPÓTESIS	24
MATERIAL Y MÉTODOS	26
DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	27
UNIVERSO O POBLACION DE ESTUDIO.....	32
MUESTRA	32
CRITERIOS DE SELECCIÓN	33
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	34
ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y ASPECTOS ÉTICOS.....	35
RECURSOS HUMANOS, FINANCIEROS Y MATERIALES	36
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	38
RESULTADOS	40
DISCUSIÓN	42
CONCLUSIÓN	47
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	48
ANEXOS Y OTROS DOCUMENTOS.	52

RESUMEN

Título: Impacto del uso de Liraglutida en comparación al uso de Dapagliflozina más tratamiento estándar, para el control glucémico óptimo, en pacientes diabéticos tipo 2 de la consulta externa de medicina interna y endocrinología, de la unidad médica de alta especialidad No. 2 en ciudad Obregón, Sonora

Autores: Lachica Rodríguez German Noé, Citlally Elizabeth del Muro Baeza

Introducción: La diabetes mellitus es un importante problema de salud pública que afecta a más que 400 millones de personas en todo el mundo. Es una enfermedad crónico-degenerativa, compleja, que requiere control glucémico y de sus complicaciones. Se han objetivado diferentes ensayos clínicos que enfatizan la importancia del control glucémico y la prevención de las complicaciones o evitar su progresión, dentro de estos estudios de alto impacto, se mencionan grandes ensayos clínicos como DAPA-CKD, LEADER, entre otros, que comparan la eficacia de los fármacos iSGLT2 y los agonistas GLP-1, sin embargo, no se ha estudiado la población del centro médico del noroeste, respecto a la comparación de estos dos antidiabéticos orales.

Objetivo: Determinar el impacto del uso de Liraglutida en comparación al uso de Dapagliflozina más tratamiento estándar, para el control glucémico óptimo, en pacientes diabéticos tipo 2 de la consulta externa de medicina interna y endocrinología, de la unidad médica de alta especialidad #2 en ciudad Obregón, Sonora, en el periodo de diciembre 2022 a julio 2023.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio de tipo observacional, analítico, ambispectivo, longitudinal, con datos de recolección como nombre, sexo, edad, tratamiento estándar previo, datos de laboratorio y pérdida o ganancia de peso

posterior al inicio del tratamiento con alguno de los dos antidiabéticos mencionados en este estudio. Análisis estadístico: el análisis descriptivo para las variables cuantitativas se registró con porcentajes y frecuencias, mientras que para el análisis inferencial, se utilizó el método de chi cuadrada para variables cuantitativas y U de Mann Whitney para variables independientes.

Resultados: la muestra final fue un total de 36 pacientes con diabetes tipo 2, mostrando predominancia del sexo femenino en el 75% (n=27). En cuanto a la ingesta de medicamentos antidiabéticos orales utilizados por los pacientes el 75% mencionó utilizar metformina como principal medicamento. El 79% de los participantes fueron tratados con *Dapagliflozina* más tratamiento estándar y el 21% con *Liraglutida*. En la creatinina se obtuvo un promedio de 1.04 en comparación con el segundo grupo con 0.73 mg/dl, esto siendo estadísticamente significativo con una *p* de 0.043. Se observa significancia estadística en la glucosa promedio de ambos grupos, con un promedio menor para el grupo tratado con Dapagliflozina con 127.74mg/dl en comparación al 165.14 mg/dl de promedio para los tratados con Liraglutida.

Conclusiones: Dentro de los hallazgos de este estudio, se encontró que el tratamiento con dapagliflozina demostró ser más eficiente en disminuir el porcentaje de glucosa en ayuno, obteniendo una *P* significativa. Se encontró significancia estadística respecto a la protección renal. Los hallazgos permiten una reflexión crítica sobre estrategias a aplicar en las decisiones clínicas de nuestros pacientes, más allá de las estrategias evaluadas en el presente estudio.

Palabras clave: diabetes tipo 2, control glucémico, hemoglobina glucosilada, liraglutida, dapagliflozina

ABSTRACT

Title: Impact of the use of Liraglutide compared to the use of Dapagliflozin plus standard treatment, for optimal glycemic control, in type 2 diabetic patients of the external consultation of internal medicine and endocrinology, of the highly specialized medical unit # 2 in Ciudad Obregón, Sonora

Authors: Lachica Rodriguez German Noé, Citlally Elizabeth del Muro Baeza

Introduction: Diabetes mellitus is a major public health problem that affects more than 400 million people worldwide. It is a complex, chronic-degenerative disease that requires glycemic control and its complications. Different clinical trials have been observed that emphasize the importance of glycemic control and the prevention of complications or avoid their progression. Within these high-impact studies, large clinical trials such as DAPA-CKD, LEADER, among others, are mentioned that compare the Efficacy of iSGLT2 drugs and GLP-1 agonists, however, has not been studied in the Northwest Medical Center population, regarding the comparison of these two oral antidiabetics.

Objective: To determine the impact of the use of Liraglutide compared to the use of Dapagliflozin plus standard treatment, for optimal glycemic control, in type 2 diabetic patients from the internal medicine and endocrinology outpatient clinic of the highly specialized medical unit #2 in Ciudad Obregón, Sonora, in the period from December 2022 to July 2023.

Material and methods: An observational, analytical, ambispective, longitudinal study was carried out, with collection data such as name, sex, age, previous standard treatment, laboratory data and weight loss or gain after the start of treatment with one of the two antidiabetic drugs mentioned in this study.

Statistical analysis: the descriptive analysis for quantitative variables will be recorded with percentages and frequencies, while for the inferential analysis, the chi-square method will be used for quantitative variables and Mann Whitney U for independent variables.

Results: the final sample was a total of 36 patients with type 2 diabetes, showing a predominance of the female sex in 75% (n=27). Regarding the intake of oral antidiabetic drugs used by patients, 75% mentioned using metformin as the main medication. 79% of the participants were treated with dapagliflozin plus standard therapy and 21% with liraglutide. In creatinine an average of 1.04 was obtained compared to the second group with 0.73 mg/dl, this being statistically significant with a p of 0.043. Statistical significance is observed in the average glucose of both groups, with a lower average for the group treated with Dapagliflozin with 127.74mg/dl compared to the average 165.14mg/dl for those treated with Liraglutide.

Conclusions: Within the findings of this study, it was found that treatment with dapagliflozin proved to be more efficient in reducing the percentage of fasting glucose, obtaining a significant P. Statistical significance was found regarding renal protection. The findings allow a critical reflection on strategies to be applied in the clinical decisions of our patients, beyond the strategies evaluated in the present study.

Keywords: type 2 diabetes, glycemic control, glycosylated hemoglobin, liraglutide, dapagliflozin

ANTECEDENTES

La diabetes es una enfermedad crónico-degenerativa, compleja, que requiere control médico, con estrategias multifactoriales para el riesgo reducción de sus complicaciones a corto y largo plazo, más allá de solo el control glucémico. La Diabetes tipo 2, anteriormente referida como "diabetes no insulino dependiente" o "diabetes de inicio en el adulto", abarca el 90-95% de todos los pacientes con diagnóstico de diabetes. Este formulario incluye individuos que tienen deficiencia relativa de insulina y resistencia periférica a la misma. Al menos inicialmente, y a menudo, un paciente con diabetes tipo 2, a lo largo de su vida, puede no necesitar tratamiento con insulina para sobrevivir. Hay varias causas de diabetes tipo 2. Aunque no se conocen las etiologías específicas, se sabe que no existe destrucción autoinmune de células beta y que tampoco es causada por otras etiologías conocidas de diabetes. El riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 aumenta con la edad, la obesidad y la falta de actividad física. Es más frecuente en mujeres que presentaron diabetes gestacional, o con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico. También es más común en personas con hipertensión o dislipidemia y en ciertos subgrupos raciales/étnicos, dentro de los que destaca el subgrupo hispano, para el cual toma importancia este estudio en específico (1,2).

En el año 2000 se publicó un ensayo clínico de alto impacto, el UPKDS 35, con el objetivo de comparar el control glicémico asociado a aparición temprana de complicaciones tanto micro como macrovasculares de diabetes tipo 2. Los resultados arrojaron que por cada 1% de reducción de HbA1c media se asoció con reducción del 21% el riesgo de desarrollar cualquier complicación relacionada con diabetes (intervalo de confianza del 95%: 17% a 24%), $P < 0,0001$), 21% para muertes relacionadas con

la diabetes (15% al 27%, $P < 0,0001$), 14% para infarto de miocardio (8% a 21%, $P < 0,0001$) y 37% para complicaciones microvasculares (33% a 41%, $p < 0,0001$), a lo que se concluyó que a mejor control glucémico, mayor prevención de complicaciones (2,3).

En el ensayo ADVANCE de 2008, la terapia glucémica intensiva basada en sulfonilurea dirigida a lograr una HbA1c $\leq 6,5\%$, se asoció con una reducción del 10% en los eventos micro y macrovasculares combinados en comparación con la terapia estándar. Esto fue impulsado en gran medida por una reducción del 23% en el riesgo de eventos microvasculares, principalmente nefropatía (4,5).

La evidencia médica acumulada, basada en estudios de alto impacto, muestra que las clases de antidiabéticos y los agentes individuales difieren no sólo en la eficacia para el control glucémico, sino también en su efecto sobre mortalidad y criterios de valoración respecto a complicaciones micro y macrovasculares. Por lo tanto, el manejo farmacológico ha cambiado su enfoque de solo el control glucémico a la prevención de los resultados cardiovasculares, y la toma de decisiones terapéuticas se basa en los antecedentes de enfermedad aterosclerótica, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica (6,7)

Las nanoformulaciones no solo aumentan la solubilidad del fármaco, sino también tienen numerosos beneficios, como reducción de las dosis, inicio rápido de acción, perfil de liberación controlada del fármaco, menos efectos secundarios, administración optimizada del fármaco, vida media ampliada, variabilidad minimizada del paciente y biodisponibilidad optimizada, por lo tanto, puede resolver varios de los inconvenientes de antidiabéticos de eras pasadas (8).

El péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) es un "péptido de saciedad" conocido por estimular la liberación de insulina en el contexto de niveles elevados de glucosa en sangre, reducir el glucagón prandial y retrasar el vaciamiento gástrico. Liraglutida es un agonista del receptor GLP-1 de acción prolongada, inyectable y aprobado por la FDA que reduce glucosa en la sangre, reduce la presión arterial y promueve la pérdida de peso (8 y 9). Por otro lado, los inhibidores de SGLT2 tienen como tarea inhibir el SGLT2 presente en túbulo contorneado proximal, que previene la reabsorción de glucosa y mejora la excreción de glucosa en orina. Como la glucosa se excreta en la orina, el nivel de glucosa en la sangre se mantiene al igual que otros parámetros glucémicos (8).

Existen un par de ensayos clínicos que revelan resultados respecto a riesgo cardiovascular, en comparación con placebo, utilizando específicamente agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1 RA) en donde se observó la reducción de muerte cardiovascular y el accidente cerebrovascular, mientras que en otros ensayos, se utilizaron inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT-2) demostrando la reducción de hospitalización por insuficiencia cardíaca y enfermedad renal terminal. Dando también como resultado que ambas clases de fármacos reducen el compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (6,9)

En otro metaanálisis se encontró que, al evaluar el grupo farmacológico de inhibidores SGLT2 hay resultados prometedores en relación con reducciones significativas en el riesgo relativo de eventos cardiovasculares mayores (RR 0.84 [IC 95%, 0.75–0.95]; $p=0.006$), muerte cardiovascular (0.63 [0.51–0.77]; $p<0.0001$), hospitalización por insuficiencia cardíaca (0.65 [0.50–0.85]; $p=0.002$) y muerte por cualquier causa (0.71

[0.61–0.83]; $p < 0.0001$). Sin efectos significativos sobre el riesgo de infarto, accidente vascular cerebral y angina (10)

Existen ensayos clínicos que específicamente han obtenido resultados con el fármaco Dapaglifozina, mismo que es utilizado en este estudio para la comparación de nuestra población. El DAPA-CKD, un ensayo clínico publicado en el 2020, que se realizó en una población de 4304 pacientes, comparó el uso de Dapaglifozina con el uso de placebo, demostrando resultados de diferencia considerable respecto a la progresión de enfermedad renal crónica y su protección importante (11).

Se han comparado los dos medicamentos para evaluar a cada uno respecto a su factor protector en pacientes con enfermedad renal, los resultados arrojaron que el iSGLT2 fue superior a agonistas GLP1 en cuanto a los resultados renales compuestos, impulsado por la reducción de la enfermedad renal terminal. También se observó menor tendencia hacia albuminuria incidente entre usuarios con iSGLT2. Además, de acuerdo con los resultados renales compuestos, la tasa de disminución de la TFG también fue menor entre los pacientes que utilizaron iSGLT2 que los que utilizaron agonistas GLP1 (12,13).

Respecto al riesgo cardiovascular en específico, en 2016 el estudio LEADER, comparó Liraglutida con placebo para valorar su protección cardiovascular, ya que en estudios previos con otros agonistas GLP-1, no se había observado gran disminución en dicho riesgo. Este fue un ensayo clínico aleatorizado de 9.340 pacientes con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular. Con una mediana de seguimiento de 3,8 años, liraglutida se asoció con una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular, infarto al miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal (13,0% vs. 14,9%,

$P < 0,001$), así como una reducción de la mortalidad por todas las causas asociadas a diabetes tipo 2. (8,2% vs. 9,6%, $P = 0,02$) (9).

Tanto los inhibidores SGLT2 como los agonistas de GLP1, se encuentran en el grupo de medicamentos que se espera que mantengan o disminuyan peso; ambos grupos farmacológicos fueron favorecidos en comparación con medicamentos que se espera que aumenten de peso (tiazolidinedionas, sulfonilureas, insulina) (7 y 14).

A pesar de que la metformina se considera el tratamiento estándar y de inicio para los pacientes con diabetes tipo 2, se ha estudiado que, si bien la combinación con otros fármacos no ha demostrado una disminución muy importante en el porcentaje de hemoglobina glucosilada, si puede apoyar a la prevención conjunta de las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes. Esto se menciona en un metaanálisis del año 2016, registrando más de 300 ensayos clínicos, donde se hace énfasis en iniciar la terapia con metformina y no se observó diferencia respecto a cuál de los antidiabéticos agregar en esquemas combinados (15)

La guía del Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE), actualizada en 2019, sugirió un enfoque escalonado para intensificar el tratamiento con medicamentos para la diabetes, considerando la metformina como el primer tratamiento con adiciones de tratamiento dual y triple de varias clases de medicamentos, incluidos los inhibidores de SGLT-2 (16).

En México, de acuerdo con los datos de mortalidad reportados por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía, en el año 2020, se reportaron 1,086,743 fallecimientos, de los cuales 14% correspondieron a defunciones relacionadas a diabetes mellitus. La tasa de mortalidad por diabetes para 2020 fue de 11.95 personas por cada 10 mil habitantes, la cifra más alta en los últimos 10 años (17)

Para el año 2014 la Federación Mexicana de Diabetes determinó que existen 4 millones de personas con este padecimiento en nuestro país. Los estados de mayor prevalencia son: la Ciudad de México, Nuevo León, Veracruz, Tamaulipas, Durango y San Luis Potosí. Esto representó un gasto importante de 68,600,000 millones de pesos al año en su atención y en el manejo de las complicaciones. Se estima que, en nuestro país, 1 de cada 11 adultos vive con diabetes, de esta cifra, las personas con Diabetes Mellitus tipo 2, tienen una edad entre 40 y 59 años. De éstos, 5% no tienen un diagnóstico y el 77% vive en países con ingresos medios y bajos, originando, a su vez, 548 millones de dólares del gasto sanitario en el 2012 (4).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes tipo 2 es un problema a nivel mundial que representa un reto hacia los trabajadores de la salud en los distintos niveles de atención, como parte de la medicina preventiva, control de glucosa por medio de tratamiento y las complicaciones propiamente dichas que contrae el descontrol glucémico. Es una enfermedad crónica de difícil control, que requiere de distintas y múltiples estrategias para su control óptimo y prevención de complicaciones o manejo de las mismas.

Hacer énfasis en el control glucémico y las complicaciones crónicas de diabetes tipo 2, forma parte primordial para su prevención y manejo óptimo. Dentro de estas complicaciones, las más frecuentes, es la enfermedad renal crónica, con una cifra estimada de 700 millones de personas y enfermedad cardiovascular, lo que está asociado a deterioro en la calidad y expectativa de vida. (1)

Los inhibidores del cotransportador 2 de sodio glucosa y agonistas de péptido de glucagón tipo 1 (GLP-1) disminuyen la hemoglobina glucosilada y han demostrado efectos favorables a nivel renal y cardiovascular. Lo que demuestra su importancia no solo en el control glucémico, sino en complicaciones propias de DM2. (11-13)

Sin embargo, en la actualidad, se cuenta con poca información con estadísticas mexicanas, que nos orienten al aumento en la utilización de antidiabéticos orales como iSGLT2 o agonistas GLP-1, en pacientes diabéticos tipo 2 que padecen algunas complicaciones asociadas a la falta de control glucémico. Por lo que se requiere de un estudio que evalúe nuestra población, con la finalidad de optimizar costos y reducir la morbimortalidad causada por estas complicaciones. Los resultados de los ensayos clínicos previamente citados, han despertado un interés específico en conocer cuál de los dos grupos de antidiabéticos orales, podrían otorgar mejor control glucémico

respecto a la disminución de hemoglobina glucosilada y glucosa central, lo que nos lleva a la siguiente interrogante ¿Cuál es el impacto del uso de liraglutida en comparación al uso de Dapagliflozina más tratamiento estándar, para el control glucémico óptimo, en pacientes diabéticos tipo 2 de la consulta externa de medicina interna y endocrinología, de la unidad médica de alta especialidad #2 en ciudad Obregón, Sonora, en el periodo de diciembre 2022 a julio 2023?

JUSTIFICACION

La diabetes mellitus es un importante problema de salud pública que afecta a más que 400 millones de personas en todo el mundo. Este trastorno metabólico conduce progresivamente a complicaciones crónicas microvasculares, macrovasculares y neurovasculares que amenazan la vida (8).

A nivel mundial, se considera un problema de salud importante, debido al aumento asociado a factores de riesgo como falta de información de medidas higiénico-dietéticas o medidas preventivas, que ha llevado a la población a un descontrol de peso y criterios que forman parte del síndrome metabólico.

Los resultados de la ENSANUT hablan de cantidades importantes de individuos con diabetes tipo 2 en el país. Durante el año 2020, alrededor de 151,019 personas fallecieron debido a complicaciones tanto crónicas como agudas por descontrol de diabetes tipo 2, lo que equivale a un total del 14% de muertes ocasionadas por esta patología. Dentro de la información epidemiológica nacional, se estimó que en el 2019 había 463 millones de personas con diabetes y que esta cifra puede aumentar a 578 millones para 2030 y a 700 millones en 2045 (19).

No se cuentan con datos epidemiológicos específicos del estado de Sonora, por lo que se requiere de datos que nos apoyen a determinar, por unidad médica y por estado de la república, el control glucémico con el uso de estos iSGLT2 y agonistas de GLP1 y observar cuales de los dos tipos de grupos de medicamentos utilizados en este estudio, tiene mayor impacto respecto al control glucémico y las complicaciones propias de diabetes tipo 2.

Los resultados de este estudio observacional nos ayudaran a elegir cual es la mejor opción de tratamiento para pacientes con diabetes tipo 2, con complicaciones

asociadas, estableciendo ventajas, que darán otra perspectiva hacia las posibilidades de nuestros derechohabientes, ya que, a pesar de que se cuenta con sustento y evidencia médica, la población de nuestra unidad no ha sido estudiada comparando estos dos medicamentos.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar el impacto del uso de Liraglutide en comparación al uso de Dapaglifozina más tratamiento estándar, en el control glucémico óptimo, en pacientes diabéticos tipo 2 de la consulta externa de medicina interna y endocrinología, de la unidad médica de alta especialidad #2 en ciudad Obregón, Sonora, en el periodo de diciembre 2022 a julio 2023.

Objetivos específicos

- Identificar los factores de riesgo asociados al descontrol glucémico con el uso de liraglutida en comparación con el uso de dapagliflozina más tratamiento estándar, en pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 a los 3 meses de inicio de tratamiento
- Describir el nivel de colesterol LDL con el uso de liraglutida en comparación con el uso de dapagliflozina más tratamiento estándar, en pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 a los 3 meses de inicio de tratamiento
- Calcular la tasa de filtrado glomerular por CKD-EPI, con el uso de liraglutida en comparación con el uso de dapagliflozina más tratamiento estándar en pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 a los 3 meses de inicio de tratamiento
- Registrar el peso corporal con el uso de liraglutida en comparación con el uso de dapagliflozina más tratamiento estándar en pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 posterior a los 3 meses de tratamiento

HIPOTESIS

HIPÓTESIS DE TRABAJO

El control glucémico con uso de liraglutida es 10% mejor que con el uso de Dapaglifozina más tratamiento estándar, en pacientes diabéticos tipo 2 de la consulta externa de medicina interna y endocrinología, de la unidad médica de alta especialidad #2 en ciudad Obregón, Sonora, en el periodo de diciembre 2022 a julio 2023.

HIPOTESIS NULA

El control glucémico con uso de liraglutida es menor del 10% en comparación con el uso de Dapaglifozina más tratamiento estándar, en pacientes diabéticos tipo 2 de la consulta externa de medicina interna y endocrinología, de la unidad médica de alta especialidad #2 en ciudad Obregón, Sonora, en el periodo de diciembre 2022 a julio 2023.

Hipótesis de los objetivos específicos

1. H1: los factores de riesgo asociados al descontrol glucémico con el uso de liraglutida o dapagliflozina más tratamiento estándar, en pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 a los 3 meses de inicio de tratamiento son sobrepeso y dislipidemia.

H0: los factores de riesgo asociados al descontrol glucémico con el uso de liraglutida o dapagliflozina más tratamiento estándar, en pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 a los 3 meses de inicio de tratamiento, son sedentarismo y edad.

2. H1: El nivel de colesterol LDL con el uso de liraglutida en comparación con el uso de dapagliflozina más tratamiento estándar, en pacientes con diagnóstico

de diabetes tipo 2 a los 3 meses de inicio de tratamiento es menor o igual a 100 mg/dl

H0: El nivel de colesterol LDL con el uso de liraglutida en comparación con el uso de dapagliflozina más tratamiento estándar, en pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 a los 3 meses de inicio de tratamiento es mayor o igual a 100 mg/dl

3. H1: La tasa de filtrado glomerular por CKD-EPI, con el uso de liraglutida en comparación con el uso de dapagliflozina más tratamiento estándar en pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 a los 3 meses de inicio de tratamiento es mayor de 60 ml/min/1.73 m².

H0: la tasa de filtrado glomerular por CKD-EPI, con el uso de liraglutida en comparación con el uso de dapagliflozina más tratamiento estándar en pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 a los 3 meses de inicio de tratamiento, es menor de 60 ml/min/1.73 m²

4. H1: La pérdida de peso corporal con el uso de liraglutida en comparación con el uso de dapagliflozina más tratamiento estándar en pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 posterior a los 3 meses de tratamiento, fue menor a 5 kg.

- H0: La pérdida de peso corporal con el uso de liraglutida en comparación con el uso de dapagliflozina más tratamiento estándar en pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 posterior a los 3 meses de tratamiento fue mayor a 5 kg.

MATERIAL Y MÉTODOS

CARACTERÍSTICAS DEL LUGAR DONDE SE LLEVARÁ A CABO EL ESTUDIO

Este estudio se realizó en los consultorios de Medicina Interna y Endocrinología de la Unidad Médica de Alta Especialidad “Lic. Luis Donaldo Colosio Murrieta”, Centro Médico del Noroeste de Ciudad Obregón Sonora, México. Esta área se encuentra en el primer piso y está conformada por 4 consultorios de Medicina Interna y un consultorio de Endocrinología. La dirección es Prolongación Hidalgo y Huisaguay S/N, Colonia Bellavista, Cd. Obregón, Sonora. CP: 85130.

Nivel de atención: Tercer nivel

Área de influencia: Sonora, Sinaloa, Baja California Sur.

Formas de Acceso para derechohabientes a la unidad: Terrestre

Periodo de estudio: 01 de diciembre del 2022 al 31 de Julio del 2023

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

De acuerdo al grado de control: Observacional

De acuerdo al objetivo que busca: Analítico

De acuerdo al momento en que se obtendrá o evaluará los datos: ambispectivo

De acuerdo al número de veces que se miden las variables: longitudinal

CLASIFICACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR	Clasificación Causa-Efecto
----------	--------------------------	---------------------------	-----------------------	-----------	-------------------------------

Antidiabetico oral	Es un fármaco que se administra por vía oral, que actúa disminuyendo los niveles de glucemia.	Fármaco utilizado para control glucémico que se administra por vía oral, prescrito al momento de la consulta.	Cualitativa Nominal	1. Dapagliflozina 2. Liraglutida	Independiente
Control Glucémico	Pacientes que cumplen las metas de tratamiento para pacientes con DM2 mediante Hemoglobina Glicada y Glucosa en Ayunas.	Nivel de HbA1c <7.0% y/o una glucosa en ayunas <130 mg/dL al momento de la consulta.	Cualitativa nominal dicotómica	1.- Sí 2.- No	Dependiente

Glucosa Sérica en Ayunas	Prueba de laboratorio que determina los niveles de azúcar en sangre tras un ayuno mínimo de 8 horas.	Niveles de glucosa sérica en ayunas medidas en miligramos por decilitro, registrado en la consulta.	Cuantitativa Numérica Discreta	mg/dL	Dependiente
Hemoglobina Glucosilada	Heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina con glúcidos unidos a cadenas carbonadas.	Porcentaje de Hemoglobina Glicada medida por estudio de laboratorio en sangre registrado en el expediente clínico.	Cuantitativa Numérica Continua	%	Dependiente
Peso Corporal	Suma de todos los tejidos del cuerpo y es considerado una medida	Peso corporal medido por báscula mecánica de consultorio.	Cuantitativa Numérica Continua	Kilogramos	Dependiente

	antropométrica tradicional.				
Tasa de Filtración Glomerular	La TFG es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman.	TFG en ml/min/1.73m ² calculada por la ecuación CKD-EPI con base en la Creatinina Sérica reportada en el expediente.	Cuantitativa Numérica Discreta	ml/min/1.73 m ²	Dependiente
Colesterol LDL	Niveles de colesterol sérico asociado a lipoproteínas de baja densidad.	Niveles de Colesterol LDL registrado en el expediente clínico.	Cuantitativa Numérica Discreta	mg/dL	Dependiente
Edad	Es el intervalo de tiempo transcurrido	Años de vida cumplidos descrito en el	Cuantitativa Numérica Discreta	Años cumplidos	Universales Independiente

	desde la fecha de nacimiento a la fecha actual.	expediente clínico.			
Género	Es la agrupación de funciones, comportamiento, actividades y atributos que cada sociedad considera apropiados para hombres y mujeres.	Genero determinado descrito en el expediente clínico.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1.Masculino 2.Femenino	Independiente
Diabetes Tipo 2	Estado patológico por exceso de glucosa sérica con diagnóstico por glucosa en ayuno mayor a	Antecedente de diagnóstico de diabetes tipo 2 descrito en el expediente clínico.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Sí 2. No	Independiente

	126 mg/dl, al azar glucosa mayor a 200 mg/dl o HbA1c mayor a 6.5%				
Tratamiento Previamente Establecido para su DM2	Fármacos antidiabéticos que consume el paciente al momento de la consulta.	Tratamiento previamente establecido registrado en el expediente clínico.	Cualitativa Nominal	1. Insulina 2. Hipoglucemiante Oral 3. Insulina + Hipoglucemiante Oral 4. Ninguno	Independiente
Sedentarismo	Falta de actividad física por parte del paciente	Insuficiencia de actividad física	Cualitativa Nominal dicotómica	1. Si 2. No	Independiente

UNIVERSO O POBLACION DE ESTUDIO

El universo de estudio fueron los pacientes de la consulta externa de Medicina Interna y Endocrinología de la Unidad Médica de Alta Especialidad, del Centro Médico Nacional del Noroeste en Ciudad Obregón, Sonora, México.

TIPO DE MUESTREO.

No probabilístico por casos consecutivos.

CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA

Se utilizó la fórmula para estimar el tamaño de muestra cuando se conoce el tamaño de la población de estudio. El universo de pacientes fue obtenido de acuerdo con el reporte promedio mensual de pacientes atendidos en consulta externa con el diagnóstico de diabetes, el cual fue de 201 pacientes por mes. El número de pacientes con este diagnóstico fue consultado en las oficinas de archivo clínico correspondiente a la Unidad Médica de Alta Especialidad, del Centro Médico Nacional del Noroeste en Ciudad Obregón, Sonora. Por lo que mi tamaño de muestra fue de 170 pacientes.

$$n = \frac{N Z^2 (p)(q)}{e^2(N - 1) + Z^2(p)(q)}$$
$$n = \frac{(201) (1.96)^2 (.5)(.5)}{0.03^2(201 - 1) + 1.96^2(.5)(.5)}$$

$$n = \frac{193.04}{1.14}$$

$$n = 169.33$$

$$n = 169.33 + 20\% \text{ por posibles perdidas}$$

$$n = 169.33$$

$$n = 170 \text{ pacientes}$$

Donde:

n = es el tamaño de la muestra

Z = nivel de confianza

N = universo

p = probabilidad a favor

q = probabilidad en contra

e = error de estimación

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

A) de inclusión:

1. Pacientes de cualquier género que hayan acudido a la consulta externa de Medicina Interna y Endocrinología con el diagnóstico de Diabetes Tipo 2 en el Hospital de Especialidades N°2 de Ciudad Obregón, Sonora.
2. Pacientes con edad entre 20 y 80 años.
3. Pacientes con glucosa en ayunas >130 mg/dL o Hemoglobina Glicada $>7.0\%$.

B) de exclusión:

1. Pacientes con indicaciones absolutas para el inicio de Dapaglifozina (Riesgo Cardiovascular Alto o diagnóstico de Falla Cardíaca Crónica).
2. Pacientes en tratamiento antidiabético con indicación absoluta para inicio de insulinoterapia (Hemoglobina Glucosilada $> 10\%$).
3. Pacientes con una Tasa de Filtrado Glomerular <45 ml/min/1.73 m².
4. Pacientes embarazadas.
5. Pacientes con anemia por deficiencia de hierro, anemia hemolítica, policitemia o hemoglobinopatías.

C) de eliminación:

1. Pacientes a los que no se surtió medicamento.
2. Pacientes que acuden sin laboratorios de control a la consulta subsecuente.
3. Paciente con abandono del tratamiento por reacción alérgica o que requirieron hospitalización durante el periodo de seguimiento.
4. Paciente que no acude a cita subsecuente.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Previa presentación y aceptación por el Comité Local de investigación, se llevó a cabo un estudio de tipo observacional, analítico, ambispectivo y longitudinal, tipo cohorte, posteriormente se solicitó la autorización del estudio. El investigador principal no realizó ningún tipo de intervención en el estudio, ya que no fue el quien administró el tratamiento a los pacientes, por lo que una vez autorizado, se procedió a la revisión de expedientes clínicos de pacientes que acudieron a la consulta externa de Medicina Interna y Endocrinología con el diagnóstico de Diabetes Tipo 2 en el Hospital de Especialidades N°2 de Ciudad Obregón, Sonora en el periodo de Diciembre del 2022 a Julio de 2023. Se incluyeron a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se registró edad, género, niveles de hemoglobina glucosilada, glucosa en ayunas, peso corporal, presión arterial, creatinina, colesterol LDL; datos que fueron recabados al momento en el que se dió la primera consulta y en su consulta subsecuente a los tres meses respectivamente. en la hoja de recolección de datos.

Posteriormente se realizó su análisis en el programa SPSS versión 21, para finalmente realizar un manuscrito para la presentación de tesis con el propósito de obtención del grado de especialista en medicina interna y llevar a cabo la divulgación científica de estos resultados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó el análisis descriptivo para las variables cuantitativas paramétricas mediante la media y desviación estándar. Las variables cualitativas se reportaron mediante porcentajes y frecuencias.

El análisis inferencial se realizó mediante el método de chi cuadrada para variables cualitativas y teniendo una distribución anormal en nuestras variables cuantitativas, se utilizó T student o U de Mann Whitney para comparación de muestras independientes dependiendo si la distribución fue o no normal, con el cual se demostró la comparación del control glucémico entre liraglutida y dapagliflozina en los pacientes de la consulta externa de medicina interna y endocrinología. Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 21. Se considerará estadísticamente significativa una p menor o igual de 0.05

ASPECTOS ÉTICOS:

Este protocolo de investigación se realizó con apego a la ley general de salud y las normas éticas elaboradas en Helsinki del año 1972 y modificadas en 2008, además a las disposiciones del reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud (Secretaría de Salud y Asistencia 1987), tomando en consideración lo establecido en el Título Primero de las Disposiciones Generales del Artículo 3º, donde menciona que la investigación para la salud, comprende el desarrollo de acciones que contribuyan: I. Al conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos; II. Al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social, III. A la prevención y control de los problemas de salud; IV. Al conocimiento y evaluación de los efectos nocivos del ambiente en la salud, V. Al estudio de las técnicas y métodos que se

recomienden o empleen para la prestación de servicios de salud, y VI. A la producción de insumos para la salud.

Se ha tomado el cuidado, seguridad y bienestar de los pacientes que se respetaron cabalmente los principios contenidos en él, la Declaración de Helsinki, la enmienda de Tokio 1975, Código de Núremberg, el informe de Belmont, y en el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos.

Se respetaron en todo momento los acuerdos y las normas éticas referentes a investigación en seres humanos de acuerdo a lo descrito en la Ley General de Salud, los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica y lo recomendado por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud.

Se respetó el derecho de las personas a salvaguardar su integridad, adoptándose las precauciones necesarias para respetar la intimidad, confidencialidad de la información y reducir al mínimo el impacto del estudio sobre su integridad física, mental y personalidad.

Se trata de un estudio de RIESGO MÍNIMO

RECURSOS HUMANOS, FINANCIEROS Y MATERIALES:

A) HUMANOS

Dr. German Noé Lachica Rodríguez, investigador responsable, quien se encargó, de asesorar y vigilar la elaboración del protocolo, la recolección, análisis e interpretación de los datos, así como la redacción del escrito final.

Dra. Citlally Elizabeth del Muro Baeza, residente de tercer año de la especialidad de medicina interna, quien fue el investigador colaborador, teniendo como funciones:

Total	\$552
--------------	-------

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

Agosto 2022	Recopilación de bibliografía Extracción de ideas principales Síntesis y unificación de ideas principales	Banco de referencias Fichas de trabajo Conglomerado de ideas principales Marco teórico
septiembre 2022	Elaboración del Proyecto	Planteamiento Justificación Objetivos Hipótesis Material y métodos Criterios para el estudio Recurso humano-financiero
Octubre 2022	Revisión de protocolo por asesor	Correcciones pertinentes a protocolo de investigación
Marzo- Abril 2023	Subir protocolo a evaluación a plataforma SIRELCIS Recepción de dictamen de	Dictamen de SIRELCIS

	SIRELCIS Realización de correcciones	
Mayo 2023 a julio 2023	Recolección y análisis de datos Obtención de resultados	Recolección de datos y realización de base de datos en Excel Elaboración de hoja SPSS Presentación de avances a comité Presentación de resultados
Agosto 2023	Difusión de resultados Redacción de escrito final Impresión de protocolo Presentación final	Preparación y presentación de tesis Envió para publicación

RESULTADOS

Se incluyeron un total de muestra de 58 pacientes, de los cuales 11 cumplían con criterios de exclusión y 11 cumplieron con criterios de eliminación, por lo que la muestra final fue un total de 36 pacientes con diabetes tipo 2 de la consulta externa de medicina interna y endocrinología, de la unidad médica de alta especialidad #2 en ciudad Obregón, Sonora, en el periodo del 1 de diciembre 2022 al 31 de julio 2023. El promedio de edad fue de 59.08 años con una DE 10.95 (Tabla 1). Con respecto al sexo, el 75% (n=27) eran mujeres y el otro 25% (n=9) eran hombres. (Fig.1)

Los antecedentes patológicos más importantes fueron en primer lugar la Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) con una prevalencia del 88.9% (n=32), seguida de Obesidad e Hipotiroidismo con 22.9% (n=8) y 19.4% (n=7) respectivamente. En cuanto a la ingesta de medicamentos antidiabéticos orales utilizados por los pacientes el 75% (n=27) mencionó utilizar metformina como principal medicamento, 8.3% (n=3) tenían terapia mixta con metformina y sitagliptina, mientras que el 2.8% (n=1) usaban pioglitazona o sitagliptina como medicamento principal. Los valores clínicos basales pueden visualizarse en la Tabla 2, donde lo más relevante es una glucosa promedio basal de 198.28 mg/dl con una DE 76.72, un peso promedio de 87 kg con una DE 20, talla media de 1.62 y un IMC promedio de 33.21 con una DE 6.94.

Se clasificaron en dos grupos según el tratamiento indicado en Liraglutida o Dapagliflozina más tratamiento estándar; donde el 79% de los participantes (n=27) fueron tratados con Dapagliflozina más tratamiento estándar y el 21% (n=7) con Liraglutida. (Figura 2).

Para el análisis inferencial, se realizó una comparación entre el grupo de Liraglutida y Dapagliflozina con los resultados a los 3 meses de haber iniciado el tratamiento en

cuestión. La diferencia de medias arroja para el primer grupo una creatinina promedio de 1.04 en comparación con el segundo grupo con 0.73 mg/dl, esto siendo estadísticamente significativo con una p de 0.043. Otro dato que se observa con significancia estadística es la glucosa promedio de ambos grupos posterior a los 3 meses, con un promedio menor para el grupo tratado con Dapagliflozina con una glucosa promedio de 127.74mg/dl en comparación al 165.14 mg/dl de promedio para los tratados con Liraglutida. Con respecto a los niveles de LDL, TFG, disminución >5kg de peso, TFG >60 ml/min, se obtuvieron mejores resultados en el grupo tratado con Liraglutida, sin embargo, esas diferencias no son estadísticamente significativas. (Tabla 3).

Del total de pacientes con control glicémico el 30% fueron hombres y el 70% mujeres, sin embargo, al realizar el contraste con las proporciones por sexo de aquellos que no alcanzaron el control, la diferencia de proporciones no fue estadísticamente significativa con una $p = 0.439$ (Figura 3)

En cuanto al análisis bivariado, los datos más importantes observados fue un riesgo 2 veces mayor de presentar descontrol glucémico independientemente del tipo de terapia usada en pacientes con sedentarismo frente a aquellos que sí realizaban actividad física con un OR de 2.321 (IC 95%, 0.382 – 14.118), p 0.353. Sin embargo, ni éste, ni los demás factores se consideraron estadísticamente significativos según su intervalo de confianza medido, tal como puede observarse en la Tabla 4.

DISCUSIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónico-degenerativa que requiere manejo multifactorial para la prevención de sus complicaciones tanto agudas como crónicas. Se trata de un trastorno que ha tomado importancia en la sociedad, gracias a su aumento en complicaciones micro y macrovasculares, con necesidad de tratamientos que ayuden a su prevención y a la disminución de morbi-mortalidad. Estadísticamente se encuentra con un estimado de más de 400 millones de habitantes con este diagnóstico, por lo que los medicamentos que apoyen al control glucémico y a los factores de riesgo asociados al descontrol del mismo, son materia de mucho interés. (19)

En este estudio ambispectivo, que se llevó a cabo del 1 de diciembre 2022 al 31 de julio 2023 se seleccionaron 36 pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2, que se encontraban en descontrol glucémico respecto a metas según la Asociación Americana de Diabetes. Se observó un predominio en el inicio de dapagliflozina comparado con liraglutida, sumado a la terapia estándar que utilizaba cada paciente probablemente asociado al modo de administración del fármaco agonista GLP-1 y a sus efectos gastrointestinales adversos.

El promedio de edad entre los participantes fue de 59 años, el cual es similar al promedio de edad calculado para el total de población que vive con diabetes según la encuesta nacional de salud del año 2022 (20). Se observa un predominio del 75% en sexo femenino, obteniendo un mejor control glucémico en mujeres hasta en un 70% del total de pacientes que lograron el control glucémico con dapagliflozina o liraglutida, dicho resultado muestra similitud con estadísticas nacionales, en donde el INEGI

reportó en el año 2022 que, en comparación con las mujeres, los hombres tenían un 2% mayor de probabilidad en mortalidad, con un 51% del total de población diagnosticada en el país, hasta ese año. (17).

Los valores basales de glucosa en ayunas fueron de 198 mg/dl, el cual no coincide con las guías establecidas, donde los valores de glucosa en ayunas, según la Asociación Americana de diabetes (ADA), deben encontrarse entre 80-130 mg/dl para la mayoría de los adultos con DM2 (1). mientras que la Asociación Americana de Endocrinología Clínica (ACEE) sugiere que la meta en estos pacientes debe ser <110 mg/d de glucosa en ayunas, siendo más estricta, sin coincidir con nuestro resultado obtenido (2) En este estudio, se evaluó el control glicémico de acuerdo con las metas de glicemia establecidas por la ADA.

La guía del Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE), actualizada en 2019, sugirió un enfoque escalonado para intensificar el tratamiento con medicamentos para la diabetes, considerando la metformina como el primer tratamiento con adiciones de tratamiento dual y triple de varias clases de medicamentos. (7,16). Tal cual se observa en este estudio, el 100% de los pacientes tuvieron terapia estándar previo al inicio de la terapia combinada con Dapagliflozina o liraglutida, de este 100% el 75% los pacientes contaban con terapia previa con base en metformina, algunos en terapia triple con sitagliptina en un 8.3%. Este resultado es similar a un metaanálisis del año 2016, donde se hace énfasis en iniciar la terapia con metformina y no se observó diferencia respecto a cuál de los antidiabéticos agregar en esquemas combinados (15)

Los resultados obtenidos en este estudio permiten identificar una superioridad de uno de los antidiabéticos utilizados, al encontrar significancia estadística respecto al control glucémico con el parámetro de glucosa en ayunas, con un promedio menor para el grupo tratado con Dapagliflozina con una glucosa promedio de 127.74 mg/dl en comparación al 165.14 mg/dl de promedio para los tratados con Liraglutida (p 0.24). Sin embargo, esto rechaza la hipótesis de trabajo establecida, en la cual se esperaba que liraglutida fuera 10% superior a Dapagliflozina respecto al control glucémico, basados en un metaanálisis de más de 296 ensayos clínicos, donde se demostró que liraglutida tiene mejor control glucémico (-0.8% HbA1c) que Dapagliflozina (-0.5% HbA1c) (6). Esto se debe probablemente al tamaño de la muestra, ya que en nuestro estudio fue mayormente utilizada Dapagliflozina en un 79% en comparación con 21% de liraglutida.

La media de TFG presentó un aumento en ambos grupos, con un aumento superior en el grupo de Liraglutida (76.85 vs. 96.43, IC 95%, p=0.18), similar al estudio DAPA-CKD publicado en el año 2020, con evaluación de 4304 pacientes, donde se valora el desempeño renal y se logró identificar una disminución en la TFG en los primeros meses de tratamiento con Dapagliflozina, valores que logran normalizarse y presentar una menor progresión hacia el deterioro de la función renal en un promedio de 12-24 meses (11). Así mismo se comprueba una de las hipótesis específicas, demostrando que en el 100% de los pacientes que utilizaron Liraglutida, se obtuvo una TFG >60 ml/min, diferente a los pacientes que utilizaron Dapagliflozina, en donde solo una 70% de los pacientes obtuvieron una TFG >60 ml/min en el seguimiento de 3 meses.

Se han comparado los dos medicamentos para evaluar a cada uno respecto a su factor protector en pacientes con enfermedad renal, los resultados arrojaron que el iSGLT2 fue superior a GLP1 en cuanto a los resultados renales compuestos, impulsado por la reducción de la enfermedad renal terminal (12,13)

Respecto al riesgo cardiovascular en específico, en los resultados de este estudio, se obtuvo que en ambos grupos de medicamentos hubo un control de LDL menor a 100 mg/dl (90.12 vs 86.57) respecto al promedio basal (104.26 mg/dl) mostrando similitud con la guía AHA 2018, donde se recomienda mantener LDL menor a 100 mg/dl en pacientes diabéticos con riesgo moderado, obteniéndose mayor beneficio al alcanzar la meta de disminución de más del 50% de LDL en pacientes diabéticos que tienen más del 20% de riesgo cardiovascular (21,22), sin embargo, a pesar de que los resultados son acorde a las recomendaciones de las guías, en nuestro estudio no se obtuvo una P estadísticamente significativa ($P=0.59$) para nuestra población, no obstante se cumple con la hipótesis de mayor reducción de LDL en el grupo que utilizó liraglutida. No podemos descartar la importancia de protección cardiovascular que han demostrado estos dos fármacos, en el ensayo clínico LEADER, se asoció a liraglutida con una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular, infarto al miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal como parte de su objetivo primario (9); se obtuvo un resultado similar en el ensayo DAPA-HF, donde se asoció a dapagliflozina con una reducción del 9.6% en mortalidad por causas cardiovasculares. (23). Aun no se cuenta con evidencia clínica que alguno de los dos grupos de medicamentos tenga un impacto directo sobre el colesterol- LDL.

Tanto los inhibidores SGLT2 como los agonistas de GLP1, se encuentran en el grupo de medicamentos que se espera que mantengan o disminuyan peso (16); ambos

grupos farmacológicos fueron favorecidos en comparación con medicamentos que se espera que aumenten de peso (tiazolidinedionas, sulfonilureas, insulina) (7,14). Se puede observar en el resultado de este estudio que el promedio en el peso de pacientes en el grupo de liraglutida (101 kg), fue mayor al promedio del grupo de dapagliflozina (88 kg), probablemente asociado a la intención de disminución de peso que se puede lograr con el agonista de GLP-1, a pesar de no ser la dosis adecuada para el manejo de obesidad. (24). Se puede observar que en el grupo de liraglutida se obtuvo un porcentaje mayor respecto a la disminución de más de 5 kg, comparado con dapagliflozina, lo cual coincide con un metaanálisis de 460 estudios, en donde se demostró que Liraglutida tiene mayor impacto sobre la pérdida de peso (16), al igual que en el ensayo clínico LEADER, que demostró un promedio en pérdida de peso de 2.3 kg como parte de sus objetivos secundarios. (9)

Dentro de las limitaciones principales del estudio se encuentra la falta de seguimiento de algunos pacientes en los que no fue posible por desabasto de los dos antidiabéticos estudiados durante un periodo aproximado de 2 meses, lo que redujo considerablemente la muestra evaluada, pudiendo contribuir a la falta de significancia estadística en variables donde se veía una tendencia favorable hacia algún fármaco. Otra de las limitaciones, es el tamaño de la muestra y las características basales de nuestros pacientes, teniendo niveles más altos de glucosa en ayunas que en otros estudios similares, lo que influye en la proporción de pacientes que logran control glicémico tras el inicio de los antidiabéticos.

CONCLUSIONES

Dentro de los hallazgos de este estudio, se encontró que el tratamiento con dapagliflozina demostró ser más eficiente en disminuir el porcentaje de glucosa en ayuno, obteniendo una P significativa, sin embargo, no coincide con la hipótesis de trabajo, asociado al número de muestra y a la diferencia de pacientes entre un grupo y otro de antidiabético estudiado.

Se encontró significancia estadística respecto a la protección renal, donde se cumple la hipótesis específica, obteniendo el resultado de que dapagliflozina resultó ser superior a liraglutida respecto a la protección renal, señalando que, como era esperado, se disminuyó la TFG al inicio del tratamiento con el iSGLT2. Se requiere de un seguimiento más prolongado para observar los resultados finales respecto al mantenimiento de la TFG con el uso de este fármaco.

Respecto a los otros efectos cardiometabólicos, como la disminución de peso, reducción de colesterol LDL y otros factores de riesgos asociados al descontrol glucémico, no se obtuvieron cifras significativas que indicaran superioridad de un antidiabético sobre otro.

Se trata del primer estudio que evalúa el control glicémico a través de estas estrategias farmacológicas en esta unidad. Los hallazgos permiten una reflexión crítica sobre estrategias a aplicar en las decisiones clínicas de nuestros pacientes, más allá de las estrategias evaluadas en el presente estudio. Se sugiere para proyectos posteriores un tamaño de muestra mayor, y un diseño de estudio donde se permita la comparación entre dos grupos de forma pareada y que garantice la trazabilidad de los efectos del tratamiento en los pacientes, pudiendo este ser una cohorte prospectiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45:S83–S96.
2. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2020 executive summary. Vol. 26, *Endocrine Practice*. American Association of Clinical Endocrinologists; 2020. p. 107–39.
3. Stratton IM. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405–12.
4. GRADE Study Research Group, Nathan, D. M., Lachin, J. M., Bebu, I., Burch, H. B., Buse, J. B., Cherrington, A. L., Fortmann, S. P., Green, J. B., Kahn, S. E., Kirkman, M. S., Krause-Steinrauf, H., Larkin, M. E., Phillips, L. S., Pop-Busui, R., Steffes, M., Tiktin, M., Tripputi, M., Wexler, D. J., & Younes, N. (2022). Glycemia reduction in type 2 diabetes - microvascular and cardiovascular outcomes. *The New England Journal of Medicine*, 387(12), 1075–1088. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2200436>
5. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560–72.
6. Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P, et al. Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2

- diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):278–286.
7. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;164(11):740.
 8. Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomed Pharmacother.* 2020;131(110708):110708.
 9. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–322.
 10. Wu JHY, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundström J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Diabetes and Endocrinology.* 2016 May 1;4(5):411–9.
 11. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436–1446.
 12. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE–TIMI 58 randomised trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology.* 2019 Aug 1;7(8):606–17.

13. Lui DTW, Au ICH, Tang EHM, Cheung CL, Lee CH, Woo YC, et al. Kidney outcomes associated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors versus glucagon-like peptide 1 receptor agonists: A real-world population-based analysis. *EClinicalMedicine*. 2022;50(101510):101510.
14. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2020 executive summary. Vol. 26, *Endocrine Practice*. American Association of Clinical Endocrinologists; 2020. p. 107–39.
15. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(3):313–324.
16. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2021;372.
17. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Características de las defunciones registradas en México durante 2020; 2021.
18. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México IM del SSocial. Diagnóstico y Tratamiento Farmacológico de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el Primer Nivel de Atención. [Internet]. 2018. Available from: <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>

19. Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Romero-Martínez M, Mojica-Cuevas J . Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. Cuernavaca, México.; 2020.
20. Wilson, P. W. F., Polonsky, T. S., Miedema, M. D., Khera, A., Kosinski, A. S., & Kuvin, J. T. (2019). Systematic review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*, 139(25).
21. Arvanitis, M., & Lowenstein, C. J. (2023). Dyslipidemia. *Annals of Internal Medicine*, 176(6), ITC81–ITC96.
22. McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., Ponikowski, P., Sabatine, M. S., Anand, I. S., Bělohávek, J., Böhm, M., Chiang, C.-E., Chopra, V. K., de Boer, R. A., Desai, A. S., Diez, M., Drozdz, J., Dukát, A., Ge, J., ... Langkilde, A.-M. (2019). Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *The New England Journal of Medicine*, 381(21), 1995–2008.
23. Pi-Sunyer, X., Astrup, A., Fujioka, K., Greenway, F., Halpern, A., Krempf, M., Lau, D. C. W., le Roux, C. W., Violante Ortiz, R., Jensen, C. B., & Wilding, J. P. H. (2015). A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *The New England Journal of Medicine*, 373(1), 11–22

ANEXOS

Anexo 1. Instrumento de recolección de datos

Impacto del uso de Liraglutida en comparación al uso de Dapagliflozina más tratamiento estándar, para el control glucémico óptimo, en pacientes diabéticos tipo 2 de la consulta externa de medicina interna y endocrinología, de la unidad médica de alta especialidad #2 en ciudad Obregón, Sonora			
DATOS GENERALES DEL PACIENTE:			
Iniciales:	Edad: años	Masculino <input type="checkbox"/>	Femenino <input type="checkbox"/> Sedentarismo Si No (act física)
Talla metros	Peso kg	IMC Kg/m ²	TA mmHg
CARACTERISTICAS CLINICAS INICIALES			
Tiempo de evolución años	Glucosa en ayunas mg/dl	HbA1c %	
Tratamiento actual <input type="checkbox"/> - Insulina <input type="checkbox"/> - Antidiabético oral <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> - Antidiabético + insulina <input type="checkbox"/> - Ninguno <input type="checkbox"/>		Antidiabético 1: Dosis diaria:	
Tipo y dosis de insulina basal:		Antidiabético 2:	

Tipo y dosis de insulina prandial:		Dosis diaria:	
Comorbilidades: <ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión arterial: <input type="checkbox"/> - Enfermedad renal crónica: <input type="checkbox"/> - Dislipidemia <input type="checkbox"/> 		Laboratorios: <ul style="list-style-type: none"> - Creatinina: - Colesterol HDL: - Colesterol LDL: - Triglicéridos: 	
CARACTERISTICAS POST TRATAMIENTO			
Tratamiento añadido: <ul style="list-style-type: none"> - Dapaglifozina <input type="checkbox"/> - Liraglutide <input type="checkbox"/> 	Glucosa en ayunas: mg/dl	HbA1c:	%
Peso kg	IMC Kg/m ²	TA	mmHg
Creatinina:	Colesterol HDL	Colesterol LDL	Triglicéridos

Tabla 1. Características Sociodemográficas de Pacientes con STDA

Sexo	n	%
Masculino	9	25
Femenino	27	75
Edad (años)	59.08 ± 10.95 (42 - 80)	

Fuente: Hoja de recolección de datos. Estadísticos para las variables cuantitativas media, DE y Rango.

Tabla 2. Antecedentes en los Pacientes con Diabetes tipo 2

Comorbilidades	N	%
• HAS	32	88.9%
• IC	4	11.1%
• Hipotiroidismo	7	19.4%
• Obesidad	8	22.2%
• ERC	4	11.1%
• Cardiopatía isquémica	2	5.6%
• Tratamiento previo	36	100%
• Actividad Física	7	19.4%
Ingesta de Medicamentos		
Antidiabéticos orales		
- Metformina	27	75%
- Metformina/sitagliptina	3	8.3%
- Pioglitazona	1	2.8%
- Sitagliptina	1	2.8%
Valores Clínicos Basales		
TA Sistólica (mmHg)		130±15
TA Diastólica (mmHg)		77±9
Peso (Kg)		87.41±20.32
Talla (m)		1.62±0.08
IMC		33.21±6.94

Creatinina (mg/dl)	0.90±0.32
TFG (ml/min)	82.19±23.73
TGL (mg/dl)	187.06±133.9
HDL (mg/dl)	50.33±17.85
LDL (mg/dl)	104.26±47.26
Glucosa (mg/dl)	198.28±76.72

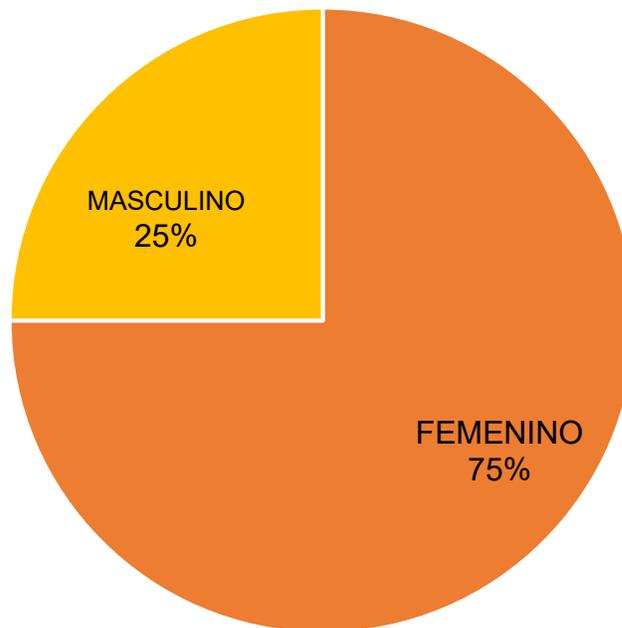
Fuente: Hoja de recolección de datos. Abreviaturas: Hipertensión Arterial Sistémica (HAS), Insuficiencia cardiaca (IC), Enfermedad Renal Crónica (ERC), Índice de Masa Corporal (IMC), Tensión Arterial (TA), Tasa de filtrado glomerular (TFG), Triglicéridos (TGL), Lipoproteínas de alta densidad (HDL), Lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Tabla 3. Comparación de las características Clínicas a los 3 meses de iniciado el tratamiento con Liraglutida o Dapagliflozina

	Dapagliflozina	Liraglutida	IC 95%	<i>p</i>
Creatinina (mg/dl)	1.04 ± 0.51	0.73 ± 0.15	-0.089 - 0.721	0.043
TFG (ml/min)	76.85 ± 28.9	96.43 ± 19.7	-43.316 - 4.163	0.189
Peso (Kg)	81.55 ± 16.82	101.78 ± 21.59	-35.622 - 4.838	0.581
LDL (mg/dl)	90.12 ± 38.05	86.57 ± 53.9	-32.300 - 39.387	0.594
Glucosa (mg/dl)	127.74 ± 43.8	165.14 ± 80.6	-82.977 - 8.172	0.024
Dif de glucosa	72.11 ± 73.7	59.71 ± 41.5	-47.119 - 71.913	0.179
Disminución >10% glucosa	n=14, 51.8%	n=5, 71%	0.071 - 2.620	0.353
Disminución >5kg peso	n=6, 22.2%	n=2, 28.6%	0.110 - 4.653	0.724
LDL <100 mg/dl	n=9, 33.3%	n=1, 14.2%	0.312 - 28.841	0.324
TFG >60 ml/min	n=19, 70.4%	n=7, 100%	0.551 - 0.899	0.100

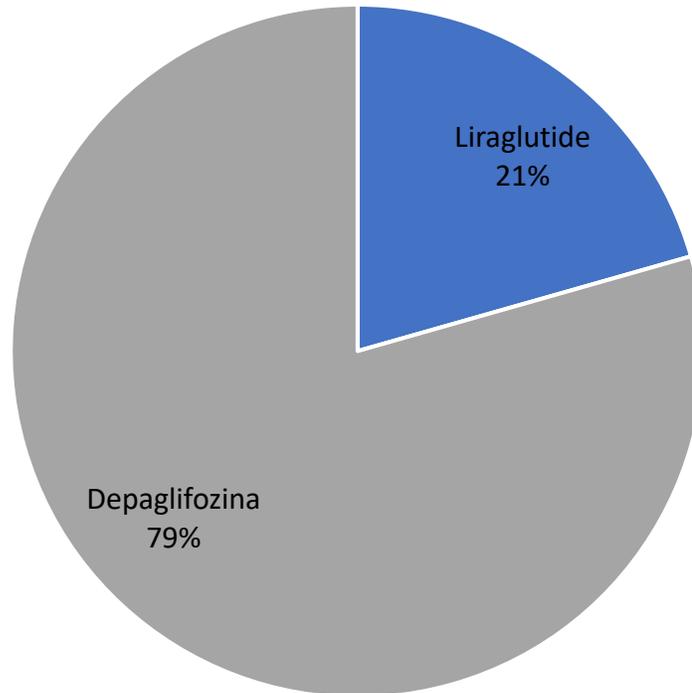
Fuente: Hoja de recolección de datos. Estadísticos: T de Student, Chi cuadrada.

Figura 1. Distribución de Pacientes con Diabetes tipo 2 por Sexo

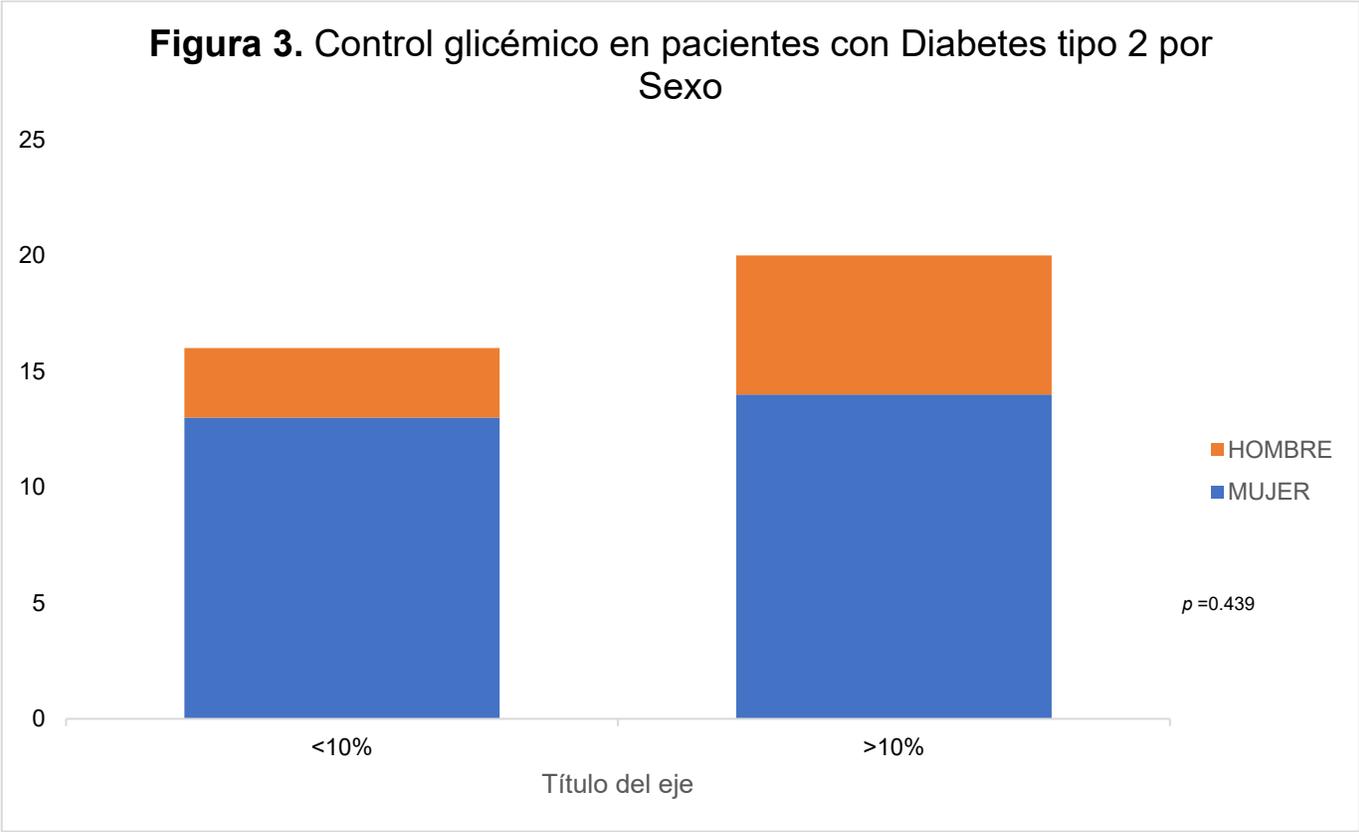


Fuente: Hoja de recolección de datos.

Figura 2. Tipo de Tratamiento



Fuente: Hoja de recolección de datos.



Fuente: Hoja de recolección de datos.