

UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**EVALUACIÓN EN LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LOS INHIBIDORES DEL
TRANSPORTADOR DE SODIO-GLUCOSA 2 SOLO O EN COMBINACIÓN CON
METFORMINA VS METFORMINA SOLA O EN COMBINACIÓN CON LOS
INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL-PEPTIDASA 4, EN PACIENTES DIABÉTICOS
TIPO II CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR PREESTABLECIDA**

Karen Tatiana Sierra Sánchez

Universidad Nacional de Colombia Facultad de Ciencias,
Departamento de Farmacia Bogotá, Colombia

2021

**EVALUACIÓN EN LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LOS INHIBIDORES DEL
TRANSPORTADOR DE SODIO-GLUCOSA 2 SOLO O EN COMBINACIÓN CON
METFORMINA VS METFORMINA SOLA O EN COMBINACIÓN CON LOS
INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL-PEPTIDASA 4, EN PACIENTES DIABÉTICOS
TIPO II CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR PREESTABLECIDA**

Karen Tatiana Sierra Sánchez

Proyecto de investigación presentado como requisito parcial para optar al
título de:

**Magister en
Farmacología**

Director:

Jesús Becerra Camargo, MsC,
PhD.

Codirector

Milton Josué Crosby. PhD

Línea de Investigación

Uso seguro de medicamentos

Grupo de
Investigación:

Grupo de Investigación Fortalecimiento Institucional de servicios
Farmacéuticos

Universidad Nacional de Colombia Facultad
de Ciencias, Departamento de Farmacia
Bogotá, Colombia

2021

Tabla de contenido

INTRODUCCIÓN.....	5
1. MARCO TEORICO	7
1.1. DEFINICIÓN	7
1.1.1. DIABETES MELLITUS TIPO II.....	7
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
3. JUSTIFICACIÓN.....	16
4. HIPÓTESIS	19
4.1. Pregunta:	19
4.2. Hipótesis:	19
5. OBJETIVOS	20
5.1. Objetivo general	20
5.2. Objetivos específicos	20
6. METODOLOGÍA.....	21
6.1. Criterios para la selección de estudios.....	21
6.1.1. TIPO DE ESTUDIOS:.....	21
6.1.2. TIPO DE PARTICIPANTE:	21
6.1.3. TIPO DE INTERVENCIÓN:	21
6.1.4. TIPO DE COMPARADOR.....	22
6.1.5. TIPOS DE DESCENLACE	22
6.1.6. SELECCIÓN DE ESTUDIOS	22
6.1.7. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.....	25
6.1.8. MEDICIÓN DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO	25
6.1.9. UNIDAD DE ANÁLISIS.....	25
6.1.10. SÍNTESIS DE DATOS	26
7. RESULTADOS.....	27
7.1. ANALISIS DE RESULTADOS	27
7.1.1. Grupo de SGLT2.....	27
7.1.2. Grupo DPP-4.....	28
7.1.3. Medicamento metformina	30
8. ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES Y AMBIENTALES.....	33
8.1. Declaración impacto ambiental del proyecto	33
8.2. Declaración sobre el aporte a la educación	33
8.3. Aspectos éticos	33
9. DISCUSIÓN.....	34
10. REFERENCIAS.....	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>

Figura 1:	23
Figura 2	28
Figura 3	28
Figura 4	28
Figura 5	29
Figura 6	29
Figura 7	29
Figura 8	30
Figura 9	30
Figura 10	30
Figura 11	31
Figura 12	31
Figura 13	32

Introducción

Las enfermedades crónicas no transmisibles son enfermedades de larga duración y de progresión generalmente lenta. [1]. La Diabetes Mellitus se define, por la Fundación Internacional de Diabetes, como *“Una afección crónica que se produce cuando hay niveles elevados de glucosa en sangre, debido a que el organismo deja de producir o no produce la suficiente cantidad de la hormona, denominada insulina o no logra utilizar dicha hormona de modo eficaz”* [2]. Un inadecuado control metabólico genera daño vascular que aumenta el riesgo de complicaciones cardiovasculares; entre otras, falla cardíaca, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular. La manifestación clínica más relevante en los pacientes es la microangiopatía. [3].

Estudios publicados han evidenciado que la metformina es un medicamento que podría disminuir el riesgo cardiovascular [5]. El mercado actual propone nuevas combinaciones de metformina con otros medicamentos para mejorar el control glucémico, que pueden incrementar las complicaciones cardiovasculares [5]. La FDA, agencia para el control de medicamentos y alimentos de los Estados Unidos, genero una alerta en diciembre del 2010 que prohibió el uso de la rosiglitazona, para el manejo de la diabetes, debido al aumento del riesgo de contraer enfermedades cardiovasculares, como falla cardíaca e infarto agudo de miocardio.

Las agencias reguladoras mundiales (FDA, EMA, etc.) exigen la realización de estudios clínicos, para comprobar la eficiencia en el manejo de terapias que involucren medicamentos en combinación con metformina o individuales por administración oral para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y evaluar que el riesgo para enfermedades cardiovasculares no aumente.

Este estudio pretende generar información a los tomadores de decisiones y a los pacientes para promover el uso seguro de medicamentos.

1. Marco Teórico

1.1. Definición

La diabetes mellitus es una enfermedad que se caracteriza por los niveles altos de glucosa en sangre, debido a que el organismo deja de producir o no produce suficiente cantidad de la hormona denominada insulina, o no logra usar dicha hormona de forma eficaz. La insulina es una hormona esencial, fabricada en una glándula del organismo denominada páncreas, que transporta la glucosa desde la corriente sanguínea hacia las células del organismo, en donde la glucosa se convierte en energía. La falta de insulina o la incapacidad de las células de responder ante la misma provoca un alto nivel de glucosa en sangre o hiperglucemia, que es la principal característica de la diabetes. La hiperglucemia, de no controlarse, puede provocar daños a largo plazo en varios órganos del cuerpo, que conllevan el desarrollo de complicaciones sanitarias discapacitantes y peligrosas para la supervivencia tales como enfermedades cardiovasculares, neuropatía, nefropatía o enfermedades oculares que acaban en retinopatía y ceguera. Por otra parte, si se logra controlar la diabetes adecuadamente, estas graves complicaciones se pueden retrasar o prevenir [2]

1.1.1. Diabetes Mellitus Tipo II

La diabetes tipo 2 es la forma más frecuente de diabetes, y representa alrededor del 90% del total de casos de dicha afección. En la diabetes tipo 2, la hiperglucemia es el resultado de una producción inadecuada de insulina y la incapacidad del organismo de responder plenamente a dicha hormona, que se define como resistencia a la insulina. Durante un estado de resistencia a la insulina, esta es ineficaz y, por lo tanto, en un principio, se dispara la producción de insulina a fin de

reducir el aumento de los niveles de glucosa, pero, con el tiempo, puede desarrollarse un estado de producción relativamente inadecuada de insulina. La diabetes tipo 2 se ve con más frecuencia en adultos mayores, pero aparece cada vez con más frecuencia en niños, adolescentes y jóvenes adultos debido al aumento de los niveles de obesidad, a la falta de actividad física y a las deficiencias de la dieta.

1.1.1.1. Complicaciones de la Diabetes Mellitus

Los pacientes con diabetes mellitus desarrollan complicaciones a largo plazo, no siendo la intensidad y duración de la hiperglucemia los únicos factores determinantes para la aparición de dichas complicaciones, en cuyo desarrollo intervienen también otros factores de riesgo, como son la hipertensión arterial, dislipemia y tabaquismo, fundamentalmente. [6]

Las complicaciones crónicas de la diabetes se clasifican en: a) macrovasculares (equivalente a arteriosclerosis), que son las que afectan a las arterias en general produciendo enfermedad cardíaca coronaria, cerebrovascular y vascular periférica; b) microvasculares, que incluiría la retinopatía, nefropatía y neuropatía, y c) el pie diabético, que aparecería como consecuencia de la neuropatía y/o de la afección vascular de origen macroangiopático. [6]

Las repercusiones de las complicaciones macrovasculares comportan un incremento de 3 a 4 veces en la morbimortalidad cardiovascular, constituyendo la principal causa de muerte en los diabéticos. Por otra parte, las repercusiones de las complicaciones microvasculares y del pie diabético afectan notablemente a la calidad de vida de estos pacientes a la vez que comportan un elevado coste para el sistema sanitario. [6]

Complicaciones microvasculares

Existe una relación continua entre el control de la glucemia y la incidencia y progresión de las complicaciones microvasculares. La hipertensión y el tabaquismo tienen también un efecto adverso en las complicaciones microvasculares. [6]

Complicaciones macrovasculares

La macroangiopatía es la afectación arteriosclerótica de los vasos de mediano y gran calibre. Esta afectación es histológica y bioquímicamente similar a la aterosclerosis de los individuos no diabéticos, salvo porque en los diabéticos tiene un inicio más precoz, una gravedad y extensión mayores (los enfermos coronarios diabéticos tienen enfermedad de tres vasos en torno al 45% frente al 25% en los no diabéticos), con peor pronóstico y afectando por igual a los dos sexos (el hecho de ser diabético anula el efecto protector que representa el sexo femenino). [6]

Las enfermedades cardiovasculares suponen la principal causa de morbilidad y mortalidad entre las personas con diabetes mellitus. Así, en estos pacientes el riesgo de padecer enfermedad cerebrovascular o coronaria o de fallecer por su causa es de 2 a 3 veces superior al de la población general, y el riesgo de presentar enfermedad vascular periférica es 5 veces mayor. Aproximadamente, el 70-80% de las personas con diabetes fallecen a consecuencia de enfermedades cardiovasculares. [6]

El exceso de riesgo cardiovascular que se observa en los diabéticos aumenta considerablemente cuando concurren otros factores de riesgo, sobre todo tabaquismo, hipertensión arterial o dislipemia. Estos dos últimos factores están presentes, además, con mayor frecuencia entre los diabéticos, al igual que otras alteraciones que favorecen las enfermedades cardiovasculares, como son obesidad,

hiperinsulinemia, anormalidades de la función plaquetaria y de la coagulación sanguínea. [6]

Igualmente, los sujetos que presentan tolerancia alterada a la glucosa tienen mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y de fallecer por enfermedad coronaria. La presencia de microalbuminuria o proteinuria en un paciente diabético es un importante factor de predicción de padecer enfermedad cardiovascular y de mortalidad total. [6]

- **Cardiopatía isquémica:**

La diabetes mellitus se asocia a un riesgo 2 a 5 veces superior de padecer cardiopatía isquémica, que puede estar presente ya en el momento de diagnóstico de la enfermedad. La mortalidad por enfermedad coronaria en los individuos diabéticos duplica a la de la población general, y las mujeres diabéticas probablemente cuadruplican este riesgo en relación a las mujeres no diabéticas. [6]

- **Formas clínicas**

Las formas de presentación clínica de la enfermedad coronaria en pacientes diabéticos son similares a las de los no diabéticos, es decir, la angina, el infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardíaca y la muerte súbita, aunque puede haber en éstos algunas peculiaridades:

- Ángor e infarto agudo de miocardio (IAM). Pueden cursar con síntomas clásicos, aunque es frecuente que cursen de forma relativamente indolora predominando entonces otros síntomas como sudación, astenia, náuseas,

vómitos, disnea o síncope. El IAM tiene una incidencia 3 veces superior en los diabéticos que en la población general y con un mayor riesgo de shock cardiogénico e insuficiencia cardíaca postinfarto.

– Cardiopatía isquémica silente. No existe clínica y se detecta por medio de pruebas como el ECG, Holter o prueba de esfuerzo. Esta alteración es más frecuente que en la población general, por lo que requiere realización anual de ECG.

– Insuficiencia cardíaca. Los diabéticos tienen un mayor riesgo de presentar insuficiencia cardíaca, 5 veces superior a los no diabéticos, riesgo que es aún mayor para las mujeres diabéticas. [6]

- **Enfermedad cerebrovascular**

Las complicaciones cerebrovasculares son 2 veces más frecuentes en los diabéticos que en los no diabéticos.

La suma de los distintos factores de riesgo, como la hipertensión, la dislipemia y cardiopatía aumentan la frecuencia de las complicaciones cerebrovasculares en el diabético, aunque de todos ellos el más importante, sin duda, es la hipertensión. En los diabéticos hipertensos la mortalidad por ictus llega, en algunas series, al 50% de los casos. [6]

- **Formas clínicas**

Las manifestaciones clínicas son las mismas que se observan en los pacientes no diabéticos, pudiendo presentar ictus isquémico, infartos lacunares y amaurosis fugax. [6]

1.1.1.2. Tratamiento Farmacológico

Metformina:

La metformina, la única biguanida actualmente comercializada, es más que un hipoglucemiante oral, un fármaco glucorregulador. Los aspectos moleculares de su mecanismo de acción no se conocen completamente, pero su acción fundamental se basa en el incremento de la sensibilidad hepática a la insulina y la facilitación del transporte de glucosa en situaciones de hiperglucemia y resistencia a la insulina. En la actualidad, se considera el fármaco de elección en el tratamiento inicial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con y sin exceso de peso. Su utilización en tratamiento combinado con antidiabéticos orales (sulfonilureas, meglitinidas, glitazonas, inhibidores de las alfa-glucosidasas) e insulina mejora su perfil terapéutico. Su efecto positivo en el control de la glucemia se ve complementado en su uso clínico por otras acciones, y evita la ganancia de peso corporal, y la mejoría de perfil lipídico y de riesgo cardiometabólico. La metformina ha demostrado eficacia en estudios de prevención de diabetes mellitus y en otras indicaciones asociadas a la resistencia a la insulina [7].

Sulfonilureas:

Las sulfonilureas son fármacos insulinosecretores que actúan en receptores específicos de la célula beta pancreática. Si bien la monoterapia oral inicial de la diabetes mellitus tipo 2 debe centrarse en el uso de metformina, podemos afirmar que las sulfonilureas siguen siendo fármacos eficaces en su tratamiento, siempre que se utilicen precozmente cuando aún existe función de la célula beta y, fundamentalmente, en terapia combinada con otros fármacos orales (metformina,

glitazonas). Las sulfonilureas no protegen el deterioro progresivo de la célula beta y, por lo que se refiere a efectos secundarios, es evidente la propensión a la hipoglucemia y al aumento de peso. En cuanto a un posible papel específico favorecedor de la morbimortalidad cardiovascular, hasta el momento no se dispone de datos concluyentes que lo corroboren.[8]

Tiazolidinedionas:

Las tiazolidinedionas (TZD) o glitazonas, como rosiglitazona y pioglitazona, son sensibilizadoras a la insulina al ser agonistas selectivos del receptor peroxisomaproliferador-activado gamma (PPAR γ), un receptor de la membrana nuclear que se expresa principalmente en adipocitos. Al usarse como monoterapia, las TZD disminuyen los niveles plasmáticos de hemoglobina glucosilada 1Ac (Hb1Ac) en niveles similares a las sulfonilureas, metformina o el tratamiento con insulina, sin causar hipoglucemia. Los efectos adversos reportados de estos fármacos han limitado su utilidad. Se ha observado un riesgo de falla cardiaca congestiva en 1 a 3% de los pacientes tratados con TZD debido al incremento en el volumen intravascular. Otros efectos adversos observados son a nivel óseo. [9]

Antagonistas de DPP-4:

Sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina, son moléculas pequeñas que incrementan el efecto de GLP-1 y el péptido insulínico dependiente de glucosa, lo que aumenta la secreción de insulina dependiente de glucosa y suprime la secreción de glucagón.^{51,52} En pruebas clínicas, los inhibidores de DPP-4 han mostrado una disminución de 0.6 a 0.9% en Hb1Ac; son, en general, bien tolerados y no causan hipoglucemia. Existe la preocupación de que estos compuestos puedan interferir con la respuesta inmune y se han reportado algunas interacciones con el

tracto respiratorio; sin embargo, aún no existen datos significativos en cuanto a la seguridad y posibles efectos adversos a largo plazo de estos fármacos, y más estudios son necesarios [9]

Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2):

La inhibición de SGLT2 constituye una opción atractiva para el tratamiento de la diabetes. Los inhibidores de SGLT2 reducen el transporte máximo de glucosa, de modo que se reabsorba menos glucosa en el túbulo contorneado proximal; también disminuyen el umbral renal de glucosa, por lo que la excreción urinaria de glucosa ocurre con menores concentraciones de glucosa en plasma. El resultado neto es un incremento en la glucosuria y un decremento en la glucemia. Además de contribuir potencialmente a la disminución de los síntomas de hiperglucemia y complicaciones de la diabetes mellitus, la normalización de las concentraciones plasmáticas de glucosa puede reducir los efectos adversos de la glucotoxicidad, la resistencia a la insulina y la gluconeogénesis, y potencialmente mejorar la función de la célula beta pancreática. [10]

2. Planteamiento del Problema

El problema que se pretende resolver es disminuir el riesgo cardiovascular asociado al consumo de medicamentos en la población diabética tipo2, mediante la elaboración de estrategias que conlleven a un uso racional de los medicamentos que impacten en la calidad de vida de los pacientes y en el costo asociado al manejo de las complicaciones cardiovasculares.

Estudios publicados han reportado que la metformina, que hace parte del grupo de biguanidas, tiene efectos de protección cardiovascular. Otros grupos de medicamentos, por el contrario, incrementan el riesgo cardiovascular, tales como las sulfonilureas y las tiazolidindionas.

Morantes JA. Et al; Publico en el año 2016, una revisión sistemática donde reporta que la metformina contribuye en el control glucémico y disminuye la prevalencia de falla cardiaca [4].

En el año 2010, la Federación Americana de medicamentos y alimentos (FDA) Y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) generaron una alerta sanitaria de la rosiglitazona, medicamento antidiabético de la familia de las tiazolidindionas, sobre el aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca e infarto agudo de miocardio [5]. El alerta motivo la exigencia a que la industria farmacéutica realizara estudios para evaluar el posible riesgo cardiovascular para los nuevos antidiabéticos.

3. Justificación

Para el año 2000, se calculaba que a nivel mundial había 151 millones de personas con diabetes. Para el 2009 esta cifra aumento en un 88% hasta los 285 millones. En la actualidad se calcula que el 9.3% de los adultos de entre 20 y 79 años tienen diabetes, aproximadamente 463 millones de personas [11]. Una de las complicaciones mas comunes que se presenta es la enfermedad cardiovascular, que se refiere a las enfermedades del corazón y a las enfermedades del sistema de vasos sanguíneos (arterias, capilares, venas) de todo el organismo, tales como el cerebro, miembros inferiores y pulmones [12]. Los adultos con diabetes tienen un riesgo cardiovascular de 2- 4 veces mayor en comparación que los adultos sin diabetes. La prevalencia general de complicaciones macrovasculares es del 32%. La enfermedad arterial periférica es una de las primeras complicaciones cardiovasculares presentándose en un 16.2% en los pacientes diabéticos. El accidente cerebrovascular tiene una incidencia de 2.5 a 3.5 veces mayor en personas con diabetes que las personas que no presentan diabetes. El mal control glucémico aumenta el riesgo de muerte por accidente cerebrovascular. Por cada aumento del 1% de la hemoglobina glicosilada la posibilidad de muerte relacionada con accidente cerebrovascular es 1.37 veces mayor.[13]

Según datos del Ministerio de Salud para el año 2014 las enfermedades cardiovasculares han sido las 10 principales causas de mortalidad, el infarto agudo de miocardio ocupa el primer puesto, seguido en el puesto 3 por el accidente cerebro vascular. [12]

El corazón es un músculo fuerte que actúa como bomba y es un poco más grande que el puño. Bombea sangre continuamente a través del sistema circulatorio, que es la red de tubos elásticos que permiten que la sangre fluya por todo el

organismo. El sistema circulatorio comprende dos órganos principales, el corazón y los pulmones, así como los vasos sanguíneos (arterias, capilares y venas.). Las arterias y capilares transportan la sangre, rica en oxígeno y nutrientes, del corazón y los pulmones a todas las partes del cuerpo. Las venas regresan la sangre, reducida en oxígeno y nutrientes, al corazón y los pulmones. Los problemas del corazón y los vasos sanguíneos no suceden rápidamente. Con el tiempo, las arterias que llevan la sangre al corazón y al cerebro pueden obstruirse, debido a la acumulación de células, grasa y colesterol (placa.).

La disminución en el flujo de sangre al corazón debido a obstrucciones en las arterias ocasiona ataques cardíacos. La falta de flujo de sangre al cerebro ocasionada por un coágulo de sangre o una hemorragia en el cerebro debido a la rotura de los vasos sanguíneos es lo que ocasiona un derrame cerebral. [12]

La relación entre enfermedad coronaria y diabetes se presenta fisiopatológicamente por una disfunción endotelial, la cual se encuentra acelerada por la presencia de alteraciones metabólicas propias de la diabetes mellitus. Esta disfunción endotelial predispone al desarrollo de aterosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis. La presencia de estos configura el inicio de la enfermedad coronaria. [12]

La diabetes mellitus es una enfermedad que ha ido en aumento a nivel mundial. La mala alimentación, el sedentarismo y el aumento de peso, entre otras; son factores de riesgo que aumentan la probabilidad de presentar diabetes. Las complicaciones micro y macrovasculares aumentan el riesgo de mortalidad en estos pacientes.

La diabetes mellitus tipo II, es una de las enfermedades que generan mayor morbimortalidad cardiovascular y comorbilidades cardiovasculares asociadas. Las nuevas terapias para control de la glicemia y la disminución de comorbilidades, es un reto para las sociedades científicas y se hace necesario adelantar estudios que permitan comparar los medicamentos del grupo SGLT2 solos o en combinación con metformina vs metformina sola o metformina en combinación con DPP4. Para mejorar la calidad de vida de los pacientes, mediante estudios que permitan evaluar la efectividad y seguridad de estos medicamentos.

4. Hipótesis

4.1. Pregunta:

¿Los pacientes diabéticos tipo II, con enfermedad cardiovascular preestablecida en manejo con SGLT2 solo o en combinación con metformina vs metformina sola o en combinación con DPP4, mejora la morbimortalidad?

4.2. Hipótesis:

La metformina y combinaciones no tienen efecto protector cardiovascular en pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2.

5. Objetivos

5.1. Objetivo general

Determinar la efectividad y la seguridad en pacientes diabeticos con enfermedad cardiovascular preestablecida, en manejo con SGLT2 solos o con metformina comparado con metformina sola o en combinación con DPP4, mediante una revisión sistematica.

5.2. Objetivos específicos

- Recopilar información relevante para establecer si existen diferencias en el manejo solo o en combinación.
- Determinar la necesidad y duración de uso de medicamentos SGLT2 con metformina o solos o los DPP4 solos o con metformina según el tipo de patología
- Determinar la morbimortalidad y las complicaciones reportadas con el uso de medicamentos SGLT2, DPP4 y metformina a traves de la herramienta MACE

6. Metodología

Se realizará una revisión sistemática de la literatura siguiendo las directrices definidas en el manual de Cochrane.

6.1. Criterios para la selección de estudios

6.1.1. Tipo de Estudios:

Ensayos clínicos aleatorizados controlados paralelos, en pacientes diabeticos tipo II, en manejo farmacologico con SGLP2- DPP4 solos o en combinación con metformina y metformina sola.

6.1.2. Tipo de Participante:

Criterios de inclusión

- Paciente con diabetes mellitus tipo II (no insulino requirente)
- Mayores de 18 años
- Con diagnostico de enfermedad cardiovascular preestablecida

6.1.3. Tipo de Intervención:

Medicamentos del grupo SGLT2:

1. Empaglifozina 10- 20 mg
2. Dapaglifozina 10 mg

Vía oral

Dosis: Única dosis o múltiple dosis

Solos o con metformina

6.1.4. Tipo de Comparador

Metformina

Metformina en combinación con DPP4

6.1.5. Tipos de Desenlace

- EFICACIA: Mortalidad cardiovascular, nuevo episodio de infarto agudo de miocardio, nuevo episodio de evento cerebrovascular y progresión de la enfermedad vascular periferica.
- SEGURIDAD: Hipoglicemia, cetoacidosis diabetica, eventos adversos como: vulvovaginitis por candida, amputaciones, infección de vías urinarias, pancreatitis.

Se realizará una búsqueda de estudios relevantes desde MEDLINE a través de PubMed, EMBASE, el Registro Cochrane Central de Ensayos controlados (CENTRAL). Se hará una búsqueda de literatura gris en google académico, entre los años 2010 a 2020, en los idiomas de ingles y español.

6.1.6. Selección de Estudios

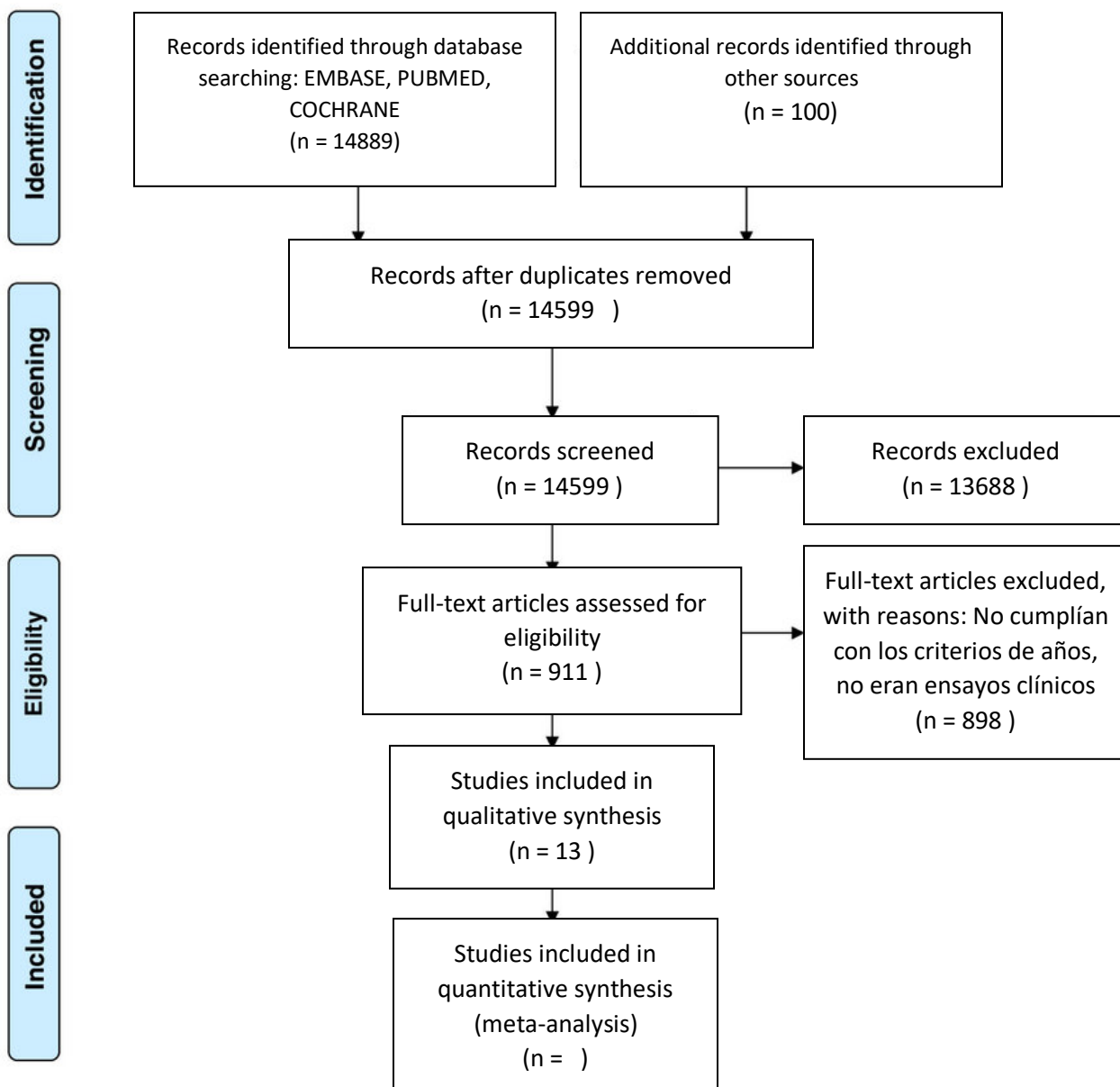
Se seleccionarán los ensayos basados en título y el resumen. Si estos no cumplen con los criterios de inclusión, se excluirán. De los estudios seleccionados, se recuperará el artículo completo para la evaluación final. Basado en el texto completo del artículo, se seleccionarán los artículos para ser incluidos en la revisión, mediante un formulario establecido. La evaluación de los artículos incluidos la realizaran tres

evaluadores de forma independiente con el fin de evitar errores. En caso de presentarse desacuerdo con la evaluación de los artículos, se resolverán por medio de discusión, cuando no se logre llegar a un acuerdo, un tercer autor resolverá las discrepancias.

Figura 1:



PRISMA 2009 Flow Diagram



6.7 Extracción y Gestión de Datos

En esta revisión se empleará el método estándar sugerido por Cochrane Collaboration descrito en su Manual de la Colaboración Cochrane y se utilizará un formulario diseñado para la extracción de los datos.

Se extraerán los datos siguientes:

- Información general del estudio, como el título, autores, dirección de contacto, fuente de publicación, año de publicación, país, patrocinador del estudio.
- Características del estudio: diseño, ámbito del estudio, la inclusión / criterios de exclusión, criterios de calidad.
- Características de la población estudiada y las características basales de los grupos de intervención y control (edad, sexo, tipo de criterios de clasificación, la duración de la enfermedad, el historial de tratamiento, presencia de comorbilidad, tratamientos simultáneos) y los números de cada grupo.
- Características de la intervención dosis, vía de administración y duración del tratamiento.
- Los eventos adversos identificados
- Las medidas de resumen riesgo relativo, riesgo Odds, intervalos de confianza y los valores de p, tasa de abandono y las razones de retirada. Se elaborará un cuadro de operacionalización de variables con las variables a revisar en el estudio.

6.1.7. Evaluación del Riesgo de Sesgo de los Estudios Incluidos

Se evaluará el riesgo de sesgo de los estudios incluidos con la escala de evaluación *de la Colaboración COCHRANE*, donde se evalúan: la generación aleatoria de la secuencia, asignación oculta, cegamiento de los participantes y personal, evaluación ciega de resultados, datos de resultado incompletos, información selectiva. Se asignarán valores de riesgo bajo, alto o poco claro, justificando cada una de las respuestas, según lo consignado en cada estudio. Adicionalmente se evaluará la calidad de los artículos utilizando las escalas GRADE, JADA y CONSORT (25).

6.1.8. Medición del Efecto del Tratamiento

Los estudios se combinarán en un metaanálisis cuando las comparaciones fueran similares; de otro modo se realizará una síntesis narrativa. Para los meta-análisis de datos dicotómicos presentaremos los resultados mediante medidas de Riesgo Relativo (RR), OR, HR, resumido con un intervalo de confianza del 95%. Para los desenlaces cuantitativos, se utilizarán meta-análisis de diferencia de medias. Se utilizará una diferencia de medias estandarizada para combinar los estudios con la misma medida de desenlace pero utilizando diferentes métodos.

6.1.9. Unidad de Análisis

6.1.9.1. Evaluación de la Heterogeneidad

Se evaluará la heterogeneidad estadística de cada meta-análisis utilizando las pruebas de Chi^2 e I^2 , con sus correspondientes p-valores. Se considerará heterogeneidad importante si la prueba de I^2 es mayor al 40% o el valor de P de la prueba de Chi^2 es menor o igual a 0,1.

6.1.9.2. Evaluación de sesgo de publicación

Si se sospecha un sesgo de reporte, y se cuentan con al menos 10 estudios por comparación se intentará graficar un Funnel Plot.

6.1.10. Síntesis de Datos

Los análisis estadísticos serán realizados utilizando el software Review Manager (RevMan) 5.3. Se realizará meta-análisis de efectos fijos para combinar los datos cuando sea razonable asumir que los estudios están estimando el mismo efecto del tratamiento. Si hay heterogeneidad clínica suficiente como para sospechar que los efectos del tratamiento difieren entre los estudios, o si se detecta heterogeneidad estadística, utilizaremos metaanálisis de efectos aleatorios para producir una medida de resumen.

6.1.10.1. Análisis de subgrupos

Si los datos necesarios están disponibles, se realizara un análisis de subgrupos de diferentes eventos adversos ocasionados por los medicamentos DPP4-SGLT2 y metformina.

6.1.10.2. 6.8 Análisis de Sensibilidad

Se realizará un análisis de sensibilidad para evaluar el efecto de la calidad del estudio (asignación al azar, ocultamiento de la asignación y el cegamiento) sobre las estimaciones globales del efecto.

7. Resultados

7.1. Análisis de Resultados

Después de realizar la búsqueda de los datos dentro de los 7 estudios, se considero tomar los datos de infarto agudo de miocardio, evento cerebro vascular y MACE para determinar mortalidad, se tomaron los datos por grupos de medicamentos en comparación con placebo, para dar los siguientes datos.

7.1.1. Grupo de SGLT2

Se tomaron los estudios de Bernard Zinman, M.D. y Stephen D. Wiviott, M.D, ensayos clínicos realizados para los medicamentos de empaglifozina y dapaglifozina que hacen parte de los SGLT2, en donde se realiza una comparación acerca del riesgo de infarto agudo de miocardio, si tenemos miramos los datos escogidos no hay diferencias significativas entre los dos medicamentos para infarto agudo de miocardio lo que sugiere que tiene factor protector para esta patología, IC95% 0.89 (0.79-1.00) con una $P= 0.05$, si miramos la heterogenicidad, no hay una diferencia entre ambos estudios. (FIGURA 2)

También se tomaron datos para accidente cerebrovascular, en donde encontramos IC95% 1.04 (0.89-1.21) con una $P> 0.61$, no hay diferencia significativa, sin embargo, su heterogenicidad es baja, por lo cual se considera que no tiene factor protector para esta patología. (FIGURA 3)

Para el MACE, podemos decir que los dos estudios tienen respuestas similares en los resultados, queriendo decir que los dos pueden generar un factor protector para riesgo cardiovascular, teniendo en cuenta el IC 95% 0.89 (0.83-0.96) y una $P< 0.004$. (FIGURA 4)

Figura 2

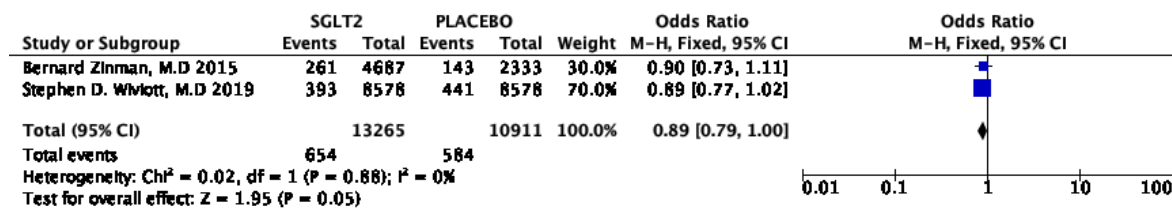


Figura 3

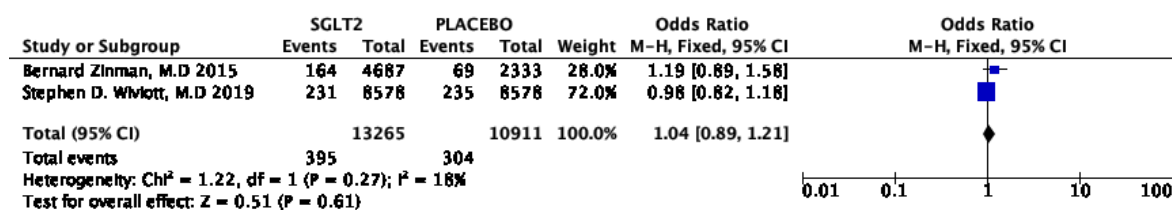
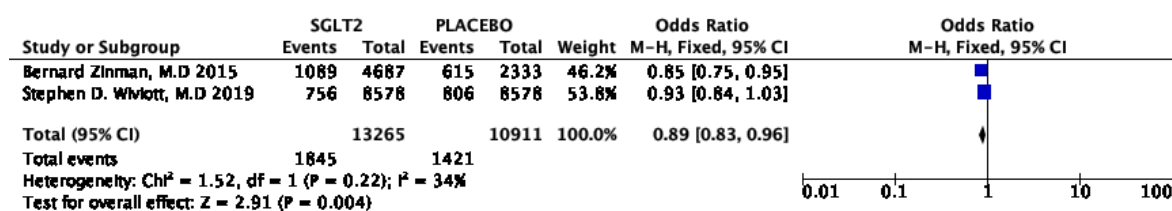


Figura 4



7.1.2. Grupo DPP-4

Se tomaron los estudios de Benjamín M. Scirica, M.D, Jennifer B. Green, M.D, Julio Rosenstock, MD, ensayos clínicos para los medicamentos saxagliptina, sitagliptina y linagliptina, en donde también los distribuimos por patologías, considerando que en infarto agudo de miocardio con IC 95% 1.01 (0.91-1.13) con una $P > 0.85$, no tienen diferencias significativas por lo cual no tendrían efecto protector para esta patología. (FIGURA 5)

En accidente cerebrovascular, si miramos el IC 95% 1.17 (0.91- 1.13), podemos determinar que todos pasan por el 1 y la P es mayor a 0.05 por lo cual se considera que no tendría factor protector para este evento. (FIGURA 6)

Sin embargo, si miramos el MACE, con un IC 95% 0.89 (0.84- 0.93), no pasa por el 1 y su $P < 0.00001$, por lo cual se podría decir que tiene factor protector para patologías de riesgo cardiovascular. (FIGURA 7)

Figura 5

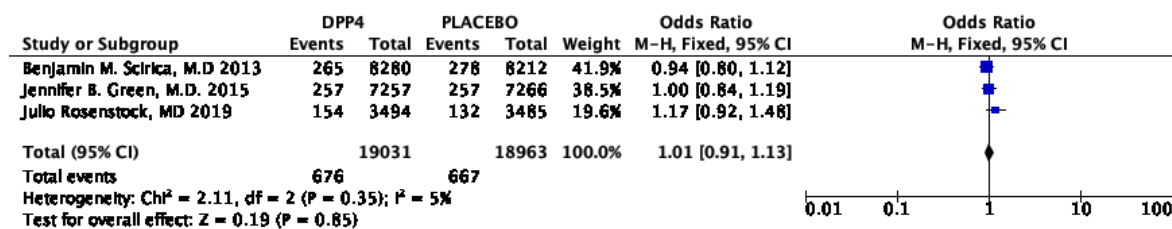


Figura 6

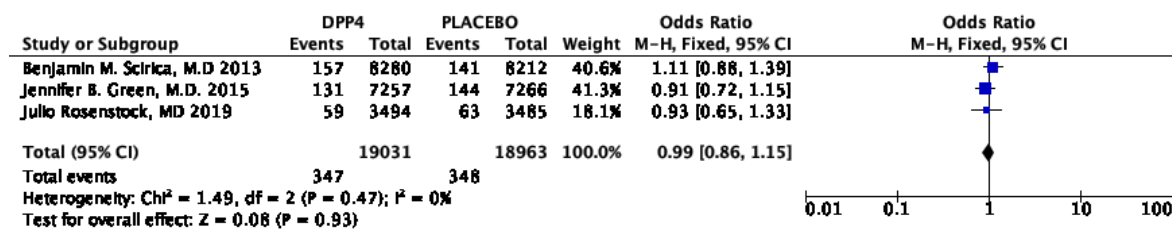
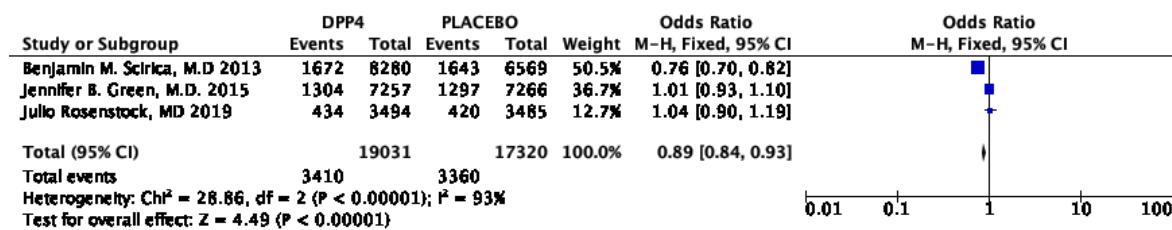


Figura 7



7.1.3. Medicamento metformina

Teniendo en cuenta que la metformina es el medicamento de primera línea de diabetes, se tomo un ensayo que se realizo en 1998 como primer estudio, mostrando que tiene factor protector para infarto agudo de miocardio ya que tiene IC95% 0.61 (0.45-0.82) con una $P < 0.005$, lo que nos corrobora su factor protector. (FIGURA 8)

Para accidente cerebrovascular se considera que el IC95% 0.61 (0.45-1.09) con una $P > 0.11$, no es factor protector para esta patología, al igual que el MACE que se tomo de un ensayo clínico del año 2017 en donde el IC95% 3.76 (3.46-4.09), el riesgo para las patologías cardiovasculares es alta. (FIGURA 9-10)

Figura 8

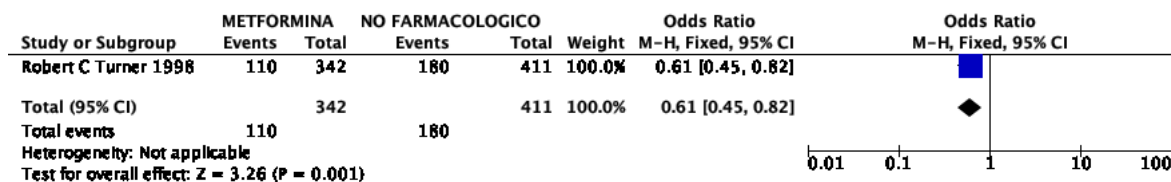


Figura 9

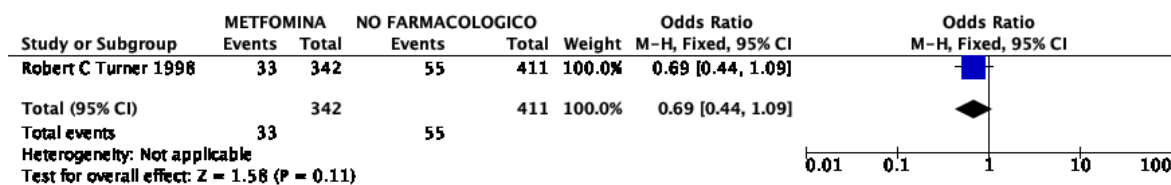
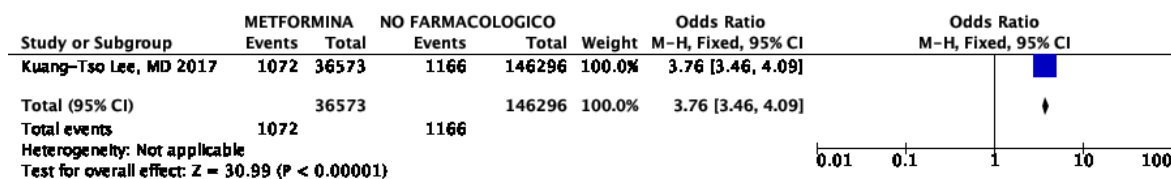
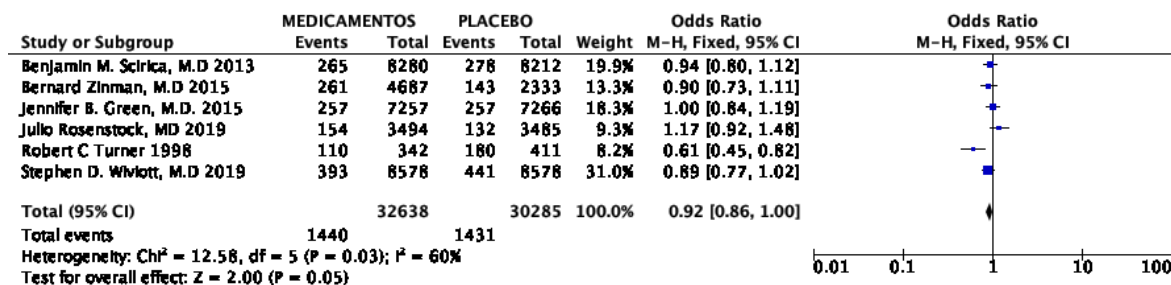


Figura 10



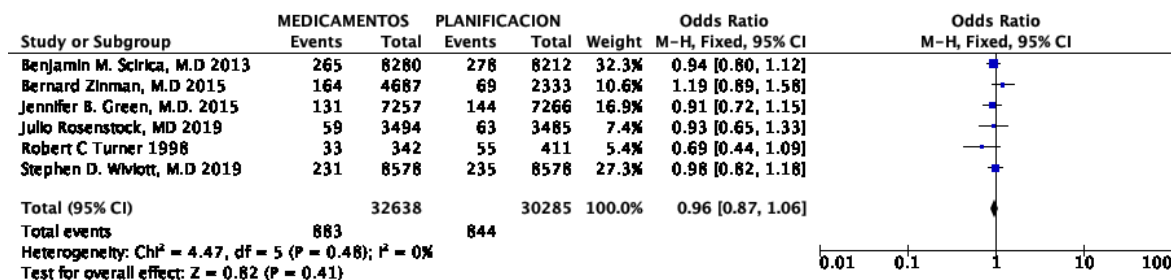
De forma general se toman todos los estudios dando un IC95% 0.92 (0.86-1.00), con una $P < 0.05$ lo que confirma que los medicamentos tienen factor protector para infarto agudo de miocardio. (FIGURA 11)

Figura 11



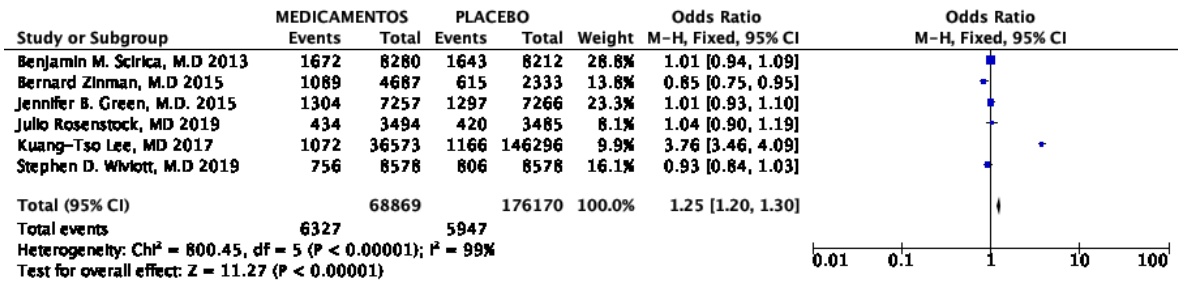
De forma general se toman todos los estudios dando un IC95% 0.96 (0.87-1.06), con una $P > 0.05$ lo que confirma que los medicamentos no tienen factor protector para accidente cerebrovascular (FIGURA 12)

Figura 12



De forma general se toman todos los estudios dando un IC95% 1.25 (1.20-1.30), con una $P < 0.05$ lo que confirma que los medicamentos en donde los valores son similares, lo que quiere decir que metformina es el medicamento que tendría más factor de riesgo para MACE, los otros medicamentos son menor el riesgo cardiovascular. (FIGURA 13)

Figura 13



8. Aspectos Éticos, Legales y Ambientales

8.1. Declaración impacto ambiental del proyecto

Por su naturaleza y metodología, este proyecto no implica la realización de procesos, utilización de elementos o producción de residuos perjudiciales para el equilibrio del medio ambiente a corto, mediano y largo plazo.

8.2. Declaración sobre el aporte a la educación

El estudio fortalecerá los currículos que apoyan la formación de los profesionales de la salud, especialmente, enfermeros y químicos farmacéuticos, pues suministran nuevos interrogantes basados en la evidencia encontrada para mejorar el proceso de atención en salud de pacientes. Así mismo, dada la participación de estudiantes de postgrado (Estudiante candidato a maestría, permitirá el entrenamiento de nuevos profesionales en esta importante campo de la atención en salud.

8.3. Aspectos éticos

La información pertinente al presente trabajo de investigación se recolectará y difundirá a nivel ecológico, sin identificación directa de individuos. Su realización no representa un riesgo para los individuos o comunidades de acuerdo con lo establecido en la Resolución No 008430 de 1.993 del Ministerio de Salud de Colombia y la Declaración de Helsinki de la World Medical Association.

El desarrollo del proyecto al integrarse dentro del proceso de atención al paciente y no interviniendo de forma experimental sobre su condición biológica, psicológico social, no representa un riesgo que requiera la obtención de Consentimiento Informado del paciente para su participación en el estudio.

9. Discusión

A pesar de que hay múltiples fármacos para el manejo de la diabetes, se conoce que la metformina es uno de los medicamentos que continua como primera elección, sin embargo, los medicamentos de los grupos como SGLT2 y DPP 4 ha tenido gran aceptación en tres los pacientes con complicaciones cardiovasculares no generan un factor protector para disminución de la mortalidad.

Se evidencia que las comparaciones de medicamentos nuevos no se realizaron con metformina, sino con placebo, por lo cual se considera que para próximos ensayos en medicamentos antidiabéticos se realicen con metformina y que se pueda se realicen ensayos clínicos con metformina, ya que no se encontraron ensayos como tal acerca de este medicamento.

Aunque los ensayos clínicos para SGLT2 y DPP4, han sido aceptados con ensayos clínicos, se evidencio que son estudios de no inferioridad en donde nos indican no son ni mejores ni peores que los de primera elección, se considera que se deberían realizar ensayos clínicos comparativos entre medicamentos, para poder determinar de manera clara el factor protector de estos medicamentos en las complicaciones de la diabetes.

10. Referencias

- International Diabetes Federation. (21 de 01 de 2020). *Diabetes Atlas*. Recuperado el 21 de Febrero de 2021, de https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200121_115939_2407-IDF-Advocacy-Guide-SP-Final-lowres-210120.pdf
- Ministerio de Salud. (s.f.). *Minsalud*. Recuperado el 23 de Enero de 2021, de <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PENT/Paginas/Enfermedades-no-transmisibles.aspx>
- Ministerio de Salud. (s.f.). *Minsalud*. Recuperado el 21 de Enero de 2021, de <https://www.minsalud.gov.co/salud/Paginas/Enfermedades-cardiovasculares.aspx>

1. DIABETES ATLAS DE LA FID Octava edición 2017
2. J.J. Mediavilla Bravo.– Complicaciones de la diabetes mellitus. Diagnóstico y tratamiento
3. Guía de práctica clínica: para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años. Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia. Guía No. GPC-2015-51
4. Médicas uis revista de los estudiantes de medicina de la Universidad Industrial de Santander Endocrinología Revisión de Tema Metformina: más allá del control glucémico Jairo A Morantes-Caballero* Gabriel A Londoño-Zapata* Manuela Rubio-Rivera* Análida Elizabeth Pinilla-Roa** Artículo recibido el 14 de Febrero de 2016 y aceptado para publicación el 4 de Noviembre de 2016
5. Metformina A. SOTO, M.J. IGLESIAS, M. BUÑO Y D. BELLIDO Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario. Juan Canalejo. La Coruña. España.
6. Sulfonilureas en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2 L.F. PALLARDO SÁNCHEZ Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma. Madrid. España.
7. Hipoglucemiantes orales para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2: uso y regulación en México Nidia Samara Rodríguez-Rivera,* Patricia Cuautle-Rodríguez,** Juan Arcadio Molina-Guarneros* Rev Hosp Jua Mex 2017; 84(4): 203-211
8. Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2), el riñón como objetivo en el control glucémico de la diabetes mellitus tipo 2 López-Hernández MA. Med Int Méx. 2017 May;33(3):363-371.
9. Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2014.
10. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications Por: [Dal Canto, E](#) (Dal Canto,

Elisa)^[1,2]; [Ceriello, A](#) (Ceriello, Antonio)^[3]; [Ryden, L](#) (Ryden, Lars)^[4]; [Ferrini, M](#) (Ferrini, Marc)^[5]; [Hansen, TB](#) (Hansen, Tina B.)^[6,7]; [Schnell, O](#) (Schnell, Oliver)^[8]; [Standl, E](#) (Standl, Eberhard)^[8]; [Beulens, JWJ](#) (Beulens, Joline W. J.)^[1,9] EUROPEAN JOURNAL OF PREVENTIVE CARDIOLOGY Volumen: 26

Número: 2_SUPPL Páginas: 25-32 Suplemento: 2 Número especial: SI

11. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504720> Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes List of authors. Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D., Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., and Silvio E. Inzucchi, M.D. for the EMPA-REG OUTCOME Investigators
12. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1812389> Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes List of authors. Stephen D. Wiviott, M.D., Itamar Raz, M.D., Marc P. Bonaca, M.D., M.P.H., Ofri Mosenzon, M.D., Eri T. Kato, M.D., M.P.H., Ph.D., Avivit Cahn, M.D., Michael G. Silverman, M.D., M.P.H., Thomas A. Zelniker, M.D., Julia F. Kuder, M.A., Sabina A. Murphy, M.P.H., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Lawrence A. Leiter, M.D., et al., for the DECLARE-TIMI 58 Investigators
13. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2714646#note-JOI180139-1> **Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk**The CARMELINA Randomized Clinical Trial. [Julio Rosenstock, MD^{1,2}](#); [Vlado Perkovic, MBBS, PhD³](#); [Odd Erik Johansen, MD, PhD⁴](#); et al [Mark E. Cooper, MBBS, PhD⁵](#); [Steven E. Kahn, MB, ChB⁶](#); [Nikolaus Marx, MD⁷](#); [John H. Alexander, MD, MHSc⁸](#); [Michael Pencina, PhD⁸](#); [Robert D. Toto, MD²](#); [Christoph Wanner, MD⁹](#); [Bernard Zinman, MD^{10,11}](#); [Hans Juergen Woerle, MD¹²](#); [David Baanstra, MSc, MBA¹³](#); [Egon Pfarr, MSc¹⁴](#); [Sven Schnaidt, MSc¹⁴](#); [Thomas Meinicke, MD¹⁵](#); [Jyothis T. George, MBBS, PhD¹⁴](#); [Maximilian von Eynatten, MD¹⁴](#); [Darren K. McGuire, MD, MHSc²](#); for the CARMELINA Investigators
14. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1307684> Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Benjamin M. Scirica, M.D., M.P.H., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Eugene Braunwald, M.D., P. Gabriel Steg, M.D., Jaime Davidson, M.D., Boaz Hirshberg, M.D., Peter Ohman, M.D., Robert Frederich, M.D., Ph.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Elaine B. Hoffman, Ph.D., Matthew A. Cavender, M.D., M.P.H., Jacob A. Udell, M.D., M.P.H., Nihar R. Desai, M.D., M.P.H., Ofri Mosenzon, M.D., Darren K. McGuire, M.D., Kausik K. Ray, M.D., Lawrence A. Leiter, M.D., and Itamar Raz, M.D., for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators*
15. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1501352> Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. Jennifer B. Green, M.D., M. Angelyn Bethel, M.D., Paul W. Armstrong, M.D., John B. Buse, M.D., Ph.D., Samuel S. Engel, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Robert Josse, M.B., B.S., Keith D. Kaufman, M.D., Joerg Koglin, M.D., Scott Korn, M.D., John M. Lachin, Sc.D., Darren K. McGuire, M.D., M.H.Sc., et al., for the TECOS Study Group*

16. <https://dacemirror.sci-hub.se/journal-article/807fd0399e0b9941032ea499dee0e9dd/effect-of-intensive-bloodglucose-control-with-metformin-on-compl-1998.pdf#view=FitH> Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)
17. <https://twin.sci-hub.se/6431/f9d278746604b75ed5e1c0e8cd55596d/lee2017.pdf#view=FitH> Metformin is associated with fewer major adverse cardiac events among patients with a new diagnosis of type 2 diabetes mellitus A propensity score-matched nationwide study Kuang-Tso Lee, MDa,* , Yung-Hsin Yeh, MDa,* , Shang-Hung Chang, MD, PhDa , Lai-Chu See, PhDb,c, Cheng-Hung Lee, MD, PhDa , Lung-Sheng Wu, MDa , Jia-Rou Liu, MSb , Chi-Tai Kuo, MDa , Ming-Shien Wen, MDa