



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**COMPARACIÓN ENTRE INSULINA
DEGLUDEC/LIRAGLUTIDA Y
METFORMINA/GLIBENCLAMIDA COMO TERAPIA
FARMACOLÓGICA EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2**

T E S I S A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:

NOETZII KARELY DOMÍNGUEZ AVENA





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE:	PROF: GONZÁLEZ TRUJANO MARIA EVA
VOCAL:	PROF: VÁSQUEZ BOCHM LUZ XOCHIQUETZALLI
SECRETARIO:	PROF: GONZÁLEZ ANDRADE MARTÍN
1er. SUPLENTE:	PROF: ROA CORIA JOSÉ EDUARDO
2° SUPLENTE:	PROF: AVILÉS ROSAS VICTOR HUGO

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

TORRE DE INVESTIGACIÓN DE LA FACULTAD DE MEDICINA, UNAM.

ASESOR DEL TEMA:

MARTÍN GONZÁLEZ ANDRADE _____

SUSTENTANTE:

NOETZII KARELY DOMÍNGUEZ AVENA _____

AGRADECIMIENTOS

Al financiamiento aportado para esta investigación, a través del programa UNAM-DGAPA-PAPIIT IA203222 y de super cómputo LANCAD-UNAM-DGTIC-313 de la Dirección General de Cómputo y de Tecnologías de Información y Comunicación, UNAM.

Índice

1. Resumen.....	6
2. Introducción.....	7
2.1. Definición de diabetes.....	7
2.1.1. Tipos de diabetes mellitus.....	7
2.1.2. Diagnóstico de diabetes.....	8
2.1.3. Cronología de la diabetes.....	8
2.2. Panorama mundial y nacional de la Diabetes.....	10
2.2.1. Estadística Mundial.....	10
2.2.2. Diabetes en México.....	12
2.3. Fisiología.....	14
2.3.1. Fisiología pancreática.....	14
2.4. Fisiopatología.....	18
2.4.1. Fisiopatología de la DT1.....	19
2.4.2. Fisiopatología de la DT2.....	20
2.4.3. Diabetes y COVID-19.....	24
2.5. Complicaciones.....	25
2.5.1. Complicaciones agudas.....	25
2.5.2. Complicaciones crónicas.....	30
2.6. Tratamiento.....	39
2.6.1. Opciones no farmacológicas.....	40
2.6.2. Opciones farmacológicas.....	41
2.7. Insulina degludec/liraglutida y metformina/glibenclamida.....	47
2.7.1. Interacción de fármacos.....	48
2.8. Farmacoeconomía.....	49
3. Objetivo general.....	50
3.1. Objetivos particulares.....	50
4. Resultados.....	51
4.1. Monografías.....	51
4.1.1. Insulina degludec/liraglutida.....	51
4.1.2. Metformina / glibenclamida.....	59

4.2. Comparación entre insulina degludec/liraglutida y metformina/glibenclamida	66
4.3. Farmacoeconomía	71
5. Discusión.....	75
5.1. Prevalencia de DM.....	75
5.1.1. Prevalencia mundial de DM	75
5.1.2. Prevalencia de DM en México	75
5.2. ¿Qué población debe estar pendiente de esta patología?	76
5.3. Campañas de prevención de la DM	77
5.4. Tratamientos terapéuticos para la DM.....	78
5.5. Población objetivo de las combinaciones farmacológicas	79
5.6. Ventajas y desventajas de insulina degludec/liraglutida y metformina/glibenclamida	79
5.7. ¿Cómo sería la farmacoeconomía de éstos?	84
5.8. ¿Los profesionales de la salud se encuentran actualizados adecuadamente con estas alternativas?	87
5.9. ¿Cómo debe de cambiar el estilo de vida de los pacientes para que los tratamientos propuestos para la DM ofrezcan buenos resultados?	88
6. Conclusiones.....	89
7. Referencias	91

1. Resumen

La diabetes es una enfermedad que se presenta debido al fallo de las células β pancreáticas, o bien, a una deficiente asimilación de la insulina producida y se caracteriza por una elevada concentración de glucosa en sangre mayor a los parámetros establecidos por *The International Diabetes Federation (IDF)*. Existen tres principales tipos de diabetes, estas son la diabetes tipo 1 (DT1), diabetes tipo 2 (DT2) y diabetes gestacional (DG). La hormona endógena insulina es la encargada de regular la concentración de glucosa y es secretada por las células β pancreáticas. Las células α pancreáticas son encargadas de secretar glucagón que juega el papel antagonista a la insulina, por lo tanto, promueve el aumento en la concentración de glucosa. Un incorrecto control de la glucosa en sangre puede conducir a padecer múltiples complicaciones que incluso pueden terminar con la vida del paciente. En el mercado existen distintas opciones farmacológicas para el control de glucemia, tales como biguanidas, sulfonilureas, tiazolidinedionas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 e inhibidores de la alfa-glucosidasa. Adicionalmente, existen combinaciones de fármacos que potencian el efecto para lograr mejor control. El objetivo de este trabajo es comparar dos opciones farmacológicas la insulina degludec/liraglutida y la metformina/glibenclamida, desde el punto de vista farmacocinéticos, farmacodinámicos y farmacoeconómico. Para lo anterior se realizó una investigación bibliográfica en artículos publicados en los últimos 15 años, que abarcó aspectos históricos, fisiológicos, fisioterapéuticos, estadísticos y farmacológicos de la DM e información tipo monografía de las opciones farmacológica a comparar. El uso de la metformina/glibenclamida presenta la ventaja de tener una presentación genérica que facilita el acceso de la población respecto a la accesibilidad y precio. La insulina degludec/liraglutida es costosa y menos accesible en comparación con metformina/glibenclamida, lo cual resulta en un obstáculo para su adquisición. El uso de la metformina/glibenclamida e insulina degludec/liraglutida depende de la situación particular de cada paciente y su prescripción será valorada por los diferentes profesionales de la salud, tomando en cuenta los hábitos alimenticios y actividad física principalmente, además de la situación económica de cada paciente.

2. Introducción

2.1. Definición de diabetes

La diabetes mellitus o diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no secreta suficiente insulina o cuando el organismo no utiliza eficazmente la misma [1]. Esta enfermedad metabólica es caracterizada por hiperglucemia, resultado de defectos en la secreción y producción de insulina por las células β , la eficiencia de su acción o ambos [2, 3].

2.1.1. Tipos de diabetes

Existen tres tipos de diabetes.

- Diabetes tipo 1 (DT1). Caracterizada por una producción nula o disminuida de insulina debido a la destrucción de células β pancreáticas por lo que el tratamiento requiere de la administración de la hormona de forma exógena [4].

- Diabetes tipo 2 (DT2). Se debe a la falta de capacidad por parte del organismo para asimilar la insulina producida, es considerada como una enfermedad multifactorial, crónica y metabólicamente compleja. Los síntomas iniciales incluyen pérdida de peso, polidipsia, poliuria y polifagia [2].

- Diabetes gestacional (DG). Aparece durante el embarazo, consiste en una glucemia superior a la normal pero inferior al diagnóstico de diabetes [1].

Otros tipos de diabetes incluyen:

- Defectos genéticos de la función de las células beta.
- Defectos genéticos de la acción de insulina.
- Enfermedades del páncreas exocrino.
- Endocrinopatías.
- Disfunción de las células beta inducida por fármacos o compuestos químicos.
- Causadas por infecciones.

- Formas infrecuentes de diabetes de mecanismo inmunitario [5].

2.1.2. Diagnóstico de diabetes

Existen diferentes protocolos para el diagnóstico de la diabetes basados en la concentración de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), glucemia plasmática en ayunas (GPA), la concentración plasmática de glucosa a las 2 horas durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) con una carga de glucosa oral de 75 g, o en concentraciones aleatorias de glucosa en un individuo con síntomas característicos de la patología. La hemoglobina glucosilada hace referencia a la unión permanente de glucosa a moléculas de hemoglobina y refleja la exposición a glucosa plasmática durante la vida de un eritrocito [3, 5].

Prediabetes es un estado de hiperglucemia intermedio donde los marcadores glucémicos como glucosa en sangre y HbA_{1c} se encuentran por arriba de los parámetros considerados normales, pero por debajo de los necesarios para el diagnóstico de diabetes [2].

The International Diabetes Federation (IDF) [3] establece que para el diagnóstico de diabetes debe presentarse uno o más de los siguientes criterios:

- GPA: ≥ 7.0 mmol/L (126mg/dL)
- PTGO: ≥ 11.1 mmol/L (200mg/dL)
- HbA_{1c}: ≥ 48 mmol/mol (equivalente a 6.5%)
- Glucosa plasmática aleatoria en presencia de síntomas de hiperglucemia: ≥ 11.1 mmol/L (200mg/dL)

2.1.3. Cronología de la diabetes

A lo largo de los años, la diabetes ha atravesado por diferentes eventos que datan desde el siglo XV a.C. con la descripción de una condición médica caracterizada por excesiva sed, orina continua y severa pérdida de peso, hasta el presente con la búsqueda de mejorar la calidad de vida en pacientes que padezcan esta enfermedad (Figura 1) [6].



Figura 1. Línea del tiempo de los principales eventos a través de la historia de la Diabetes

2.2. Panorama mundial y nacional de la Diabetes

2.2.1. Estadística Mundial

Según *IDF*, el número de adultos (de entre 20-79 años) que viven con diabetes ha aumentado a más del triple en los últimos 20 años con respecto a los 151 millones que padecían ésta enfermedad en el año 2000 [7]. Para el año 2021, 537 millones de adultos (10.5%) padecían diabetes; se estima que la población crecerá un 20% mientras que el número de personas que padecen diabetes incrementará un 46%, con esta inercia para el 2030 se proyecta que 643 millones (11.3%) de adultos vivirán con diabetes y en el 2045, 783 millones (12.2%) de adultos padecerán la enfermedad (Figura 2) [3].

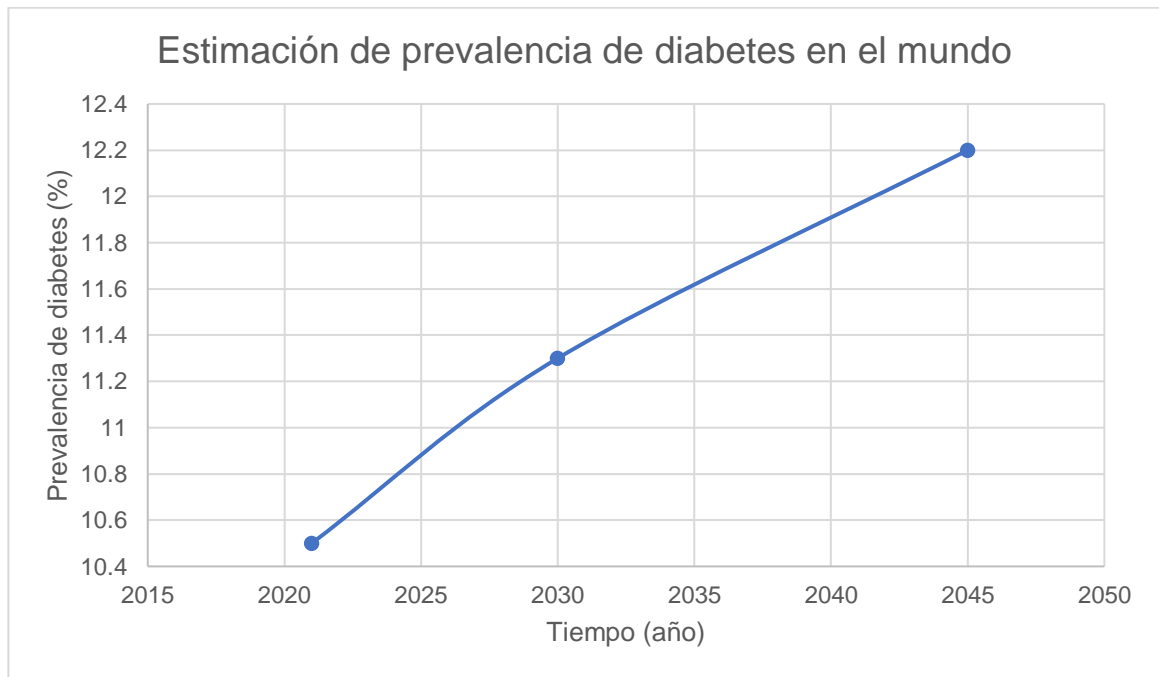


Figura 2. Estimación de prevalencia de diabetes en el mundo

La *IDF* explica que, en 2019, aproximadamente 4.2 millones de adultos han fallecido a causa de la diabetes y sus complicaciones. El 11.3% de las muertes totales presentadas han sido por diabetes. Para el mismo año, el 72% (532 millones) de los pacientes que presentan diabetes se encontraban en edad activa (20 y 64 años), el 27.8% (111 millones) son adultos mayores y el 0.2% (1.1 millones) son niños y adolescentes que padecen DT1 (Figura 3) [7]. La prevalencia mostró, en el

año 2021 una disminución del 2.2% en adultos de entre 20-24 años, en adultos de 75-79 años se estimó en un 24% y se espera un incremento a 24.7% en 2045 [3].



Figura 3. Porcentaje de población afectada por diabetes en el mundo según las distintas edades.

La prevalencia estimada en mujeres (10.2%) de 20-79 años es ligeramente menor que en hombres (10.8%), en 2021 los casos de hombres viviendo con diabetes fue de 17.7 millones más que en mujeres [3].

La Figura 4 muestra que, en 2019, la región que presenta mayor prevalencia de diabetes en adultos es el Medio y Norte de África (12.2%), le sigue el Pacífico Occidental (11.4%), Sudeste Asiático (11.3%), América del Norte y Caribe (11.1%), América Central y del Sur (8.5%), Europa (6.3%) y, finalmente, la región de África con la menor prevalencia (4.7%). Los países con mayor número de personas con diabetes en 2019 son China, India y Estados Unidos de América con 116.4, 77.0 y 31.0 millones de personas, respectivamente. México ocupa el sexto lugar [7]. En 2021, los países con mayor número de adultos (20-79 años) con diabetes son China, India y Pakistán. La prevalencia más alta de diabetes se presenta, para el mismo año, en Pakistán (30.8%), Francia (25.2%) y Kuwait (24.9%) [3].

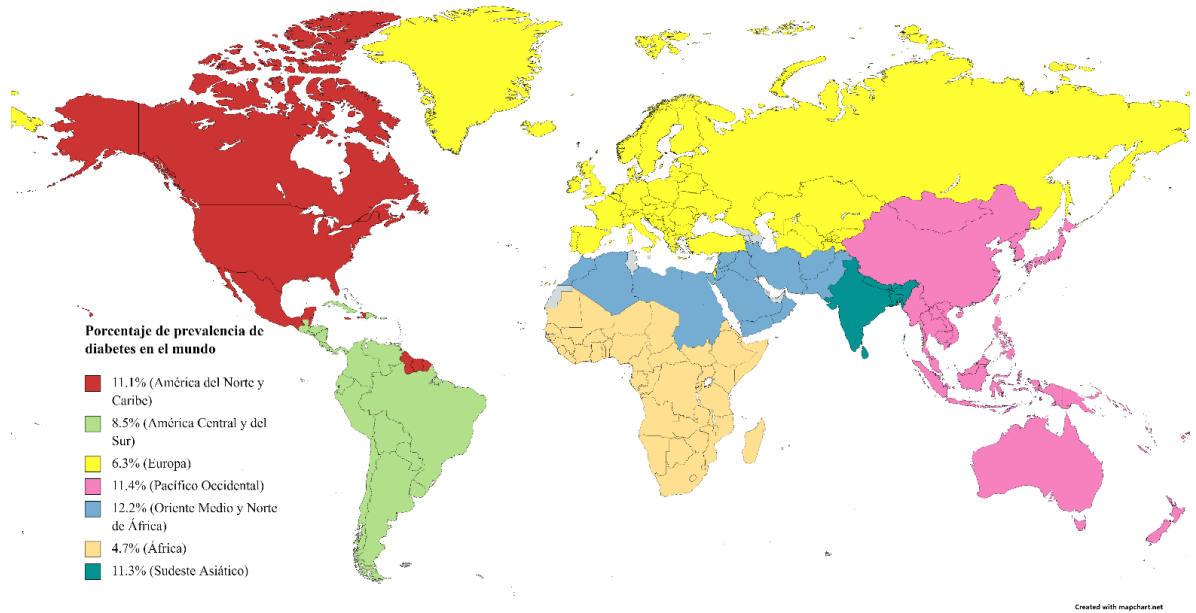


Figura 4. Prevalencia de diabetes por región en pacientes adultos

Ahora bien, la región que tiene mayor número de muertes relacionadas al padecimiento en adultos es Pacífico Occidental (1.3 millones de muertes), Sudeste Asiático (1.2 millones de fallecimientos). América Central y del Sur se posiciona como la región con menos números de muertes relacionadas (200,000) [7].

2.2.2. Diabetes en México

En el país, el sobrepeso y obesidad atribuidos a una dieta poco saludable y la carencia de actividad física son los factores más importantes para el aumento de personas que padecen diabetes. Los cambios en aumento de la prevalencia de diabetes pueden deberse al envejecimiento de la población y al aumento en la prevalencia de obesidad donde interfiere el estilo de vida de la población [8, 9].

En el año 2016, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) reportó como segunda causa de muerte a la diabetes con un 15.4% de fallecimientos, el primer lugar lo ocupan enfermedades cardíacas con 19.9% y el tercer lugar tumores malignos con 12.9% [10]. A partir del año 2000, la diabetes se posicionó como la primera causa de muerte en mujeres y la segunda en hombres en el país, alcanzando, para el año 2010, 83,000 fallecimientos [11]. Para el año 2020, la diabetes pasó a ser la tercera causa de defunciones, después de la COVID-19 y

enfermedades cardiacas. El INEGI reportó que, para ese año (2022), el 14% (151,019) de los fallecimientos reportados corresponden a defunciones por diabetes, de las cuales, 52% (78, 922) fueron hombres y 48% (72, 094) mujeres. Los estados del país con mayores tasas de mortalidad son Tabasco con 17.55 y Tlaxcala con 15.67 por cada 10,000 habitantes, los estados con tasas más bajas son Aguascalientes y Baja California Sur con 6.12 y 6.25 fallecimientos por cada 10,000 habitantes, respectivamente [12].

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Ensanut) arrojó resultados en aumento donde en el año 2000 el 5.8% de la población tenía un diagnóstico de diabetes, en el año 2006 un 7.0% y en el año 2012 un 9.2%. Basado en los resultados de encuestas nacionales, la prevalencia de diabetes diagnosticada estima ir en aumento, pues para el 2030 alcanzaría un 12-18% y para 2050 un 14-22% (Figura 5) [9].

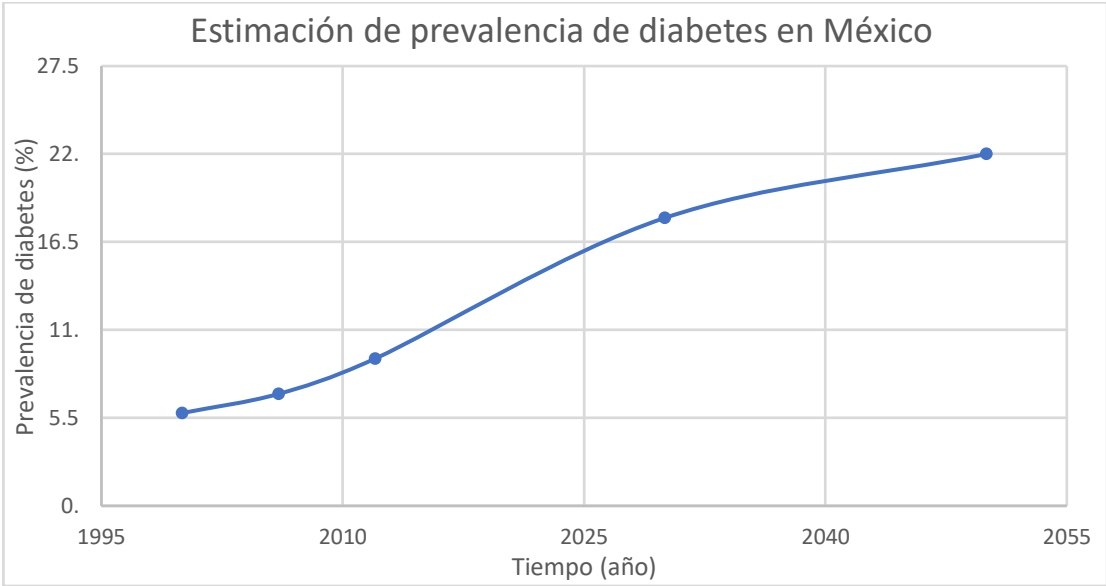


Figura 5. Estimación de prevalencia en México para el año 2030 y 2050 basado en encuestas de años previos.

Ensanut 2018 mostró, en pacientes de 20 años en adelante, que 8.6 millones de personas (10.3%) encuestadas se encontraban con un diagnóstico de diabetes. La encuesta muestra, también, la cantidad de personas con diabetes por estado,

destacan Campeche (14.0%), Tamaulipas (12.8%), Hidalgo (12.8%), CDMX (12.7%) y Nuevo León (12.6%) (Figura 6) [13].



Created with mapchart.net

Figura 6. Estados con mayor cantidad de personas con diabetes en el país.

2.3. Fisiología

2.3.1. Fisiología pancreática

El páncreas es una glándula endócrina y exocrina cuya región endócrina está conformada por células llamadas islotes pancreáticos o islotes de Langerhans. En los islotes de Langerhans las células predominantes son las células α y β . Las células α secretan glucagón, las células β secretan insulina y amilina. Otras células existentes son las células δ que secretan somatostatina [14, 15].

2.3.1.1. Insulina

La insulina es la hormona encargada de regular la concentración plasmática de glucosa y tiene tres acciones principales:

1. Facilitar la captación de glucosa por las células diana y el almacenamiento en forma de glucógeno.

2. Prevención de lipólisis y glucogenólisis.
3. Inhibición de gluconeogénesis y aumento en la síntesis de proteínas [14].

Después de consumir alimentos ricos en carbohidratos, la concentración plasmática de glucosa incrementa y como consecuencia se estimula la secreción de insulina [14]. La síntesis de insulina por las células β requiere de factores de transcripción para la expresión y regulación del gen de insulina (INS). Además, estos factores de transcripción son encargados de controlar la expresión de otros componentes de vías de secreción de células β como el transportador de glucosa tipo 2 (GLUT-2) y la enzima procesadora de insulina PC1/3 [16]. Inicialmente, la insulina es traducida a preproinsulina que a continuación se procesa a proinsulina en el retículo endoplásmico rugoso (RER) tras la división de su secuencia debida a una peptidasa. En el RER, la proinsulina es plegada uniendo el dominio A semihélical y el dominio B hélical a través de enlaces disulfuro, en su paso por el aparato de Golgi, la proinsulina plegada correctamente es ordenada dentro de gránulos secretorios donde es procesada por prohormonas convertasas PC1/3 y PC2 que elimina la cadena C. A continuación, la carboxipeptidasa E remueve el carbono terminal de los aminoácidos base para obtener como resultado cadenas de péptidos, es decir insulina madura que está formado por las cadenas peptídicas A y B unidas por enlaces disulfuro (Figura 7) [16].

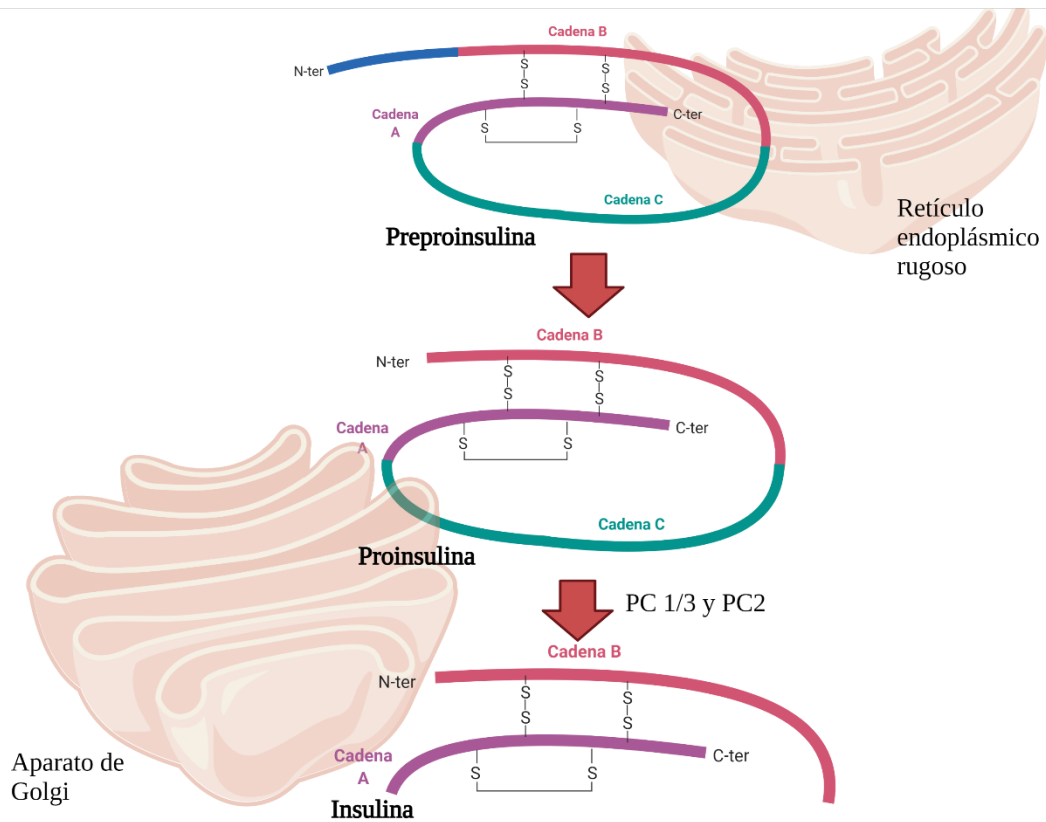


Figura 7. Mecanismo de síntesis de insulina endógena en retículo endoplásmico rugoso y aparato de Golgi.

Después de su síntesis, la insulina se une a los receptores de insulina en la membrana plasmática de sus células blanco compuestos de cuatro subunidades: dos subunidades α que sobresalen de la membrana y dos subunidades β que se encuentran en la membrana unidas a una enzima cinasa que es activada por la insulina durante su unión. La activación de la enzima cinasa es causante de una autofosforilación de la subunidad β . Esto provoca que las vesículas intracelulares que contienen proteínas transportadoras de glucosa (receptores GLUT) se transloquen hacia la membrana plasmática formando parte de ésta, las proteínas transportadoras promueven la difusión facilitada de glucosa hacia el interior de las células (Figura 8) [14, 15].

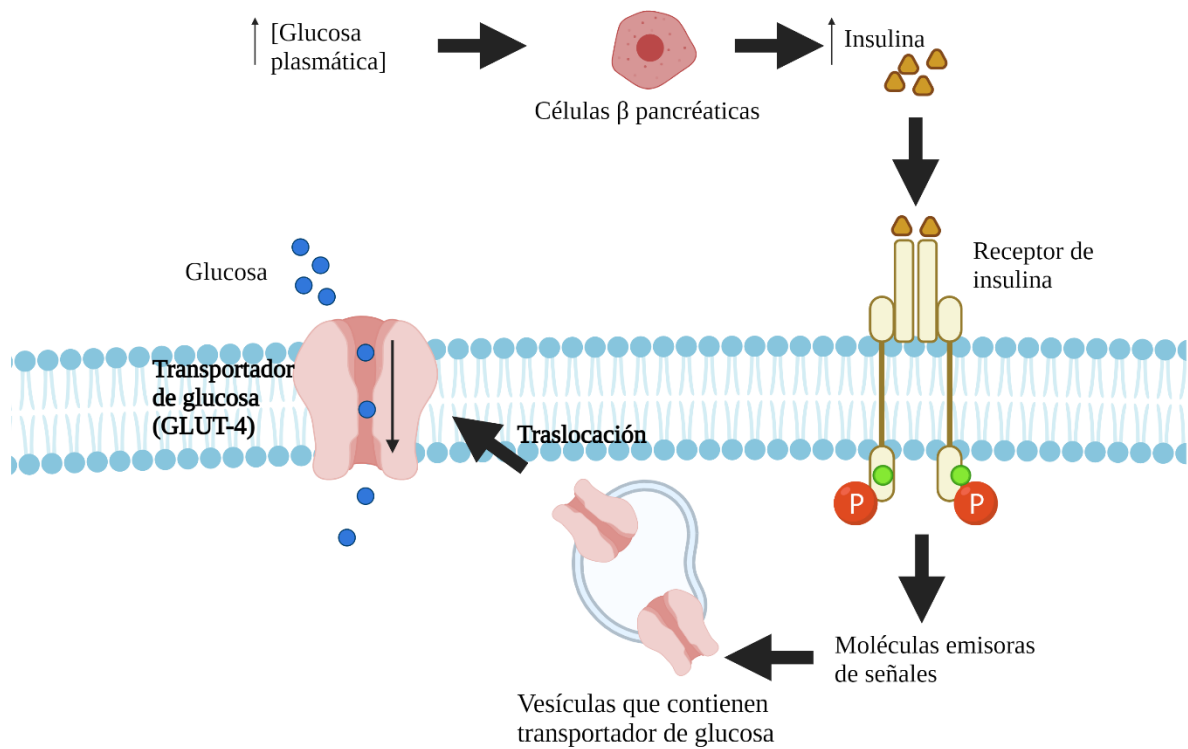


Figura 8. Mecanismo de unión de insulina a su receptor y translocación de GLUT-4 a membrana celular.

2.3.1.2. Glucagón

El glucagón actúa como antagonista de la insulina después de ser secretado por las células α (Figura 9) para promover el aumento de la concentración de glucosa en plasma. Para regular la concentración de glucagón es necesaria la glucemia y esto se logra cuando existe una disminución de glucosa en sangre e inmediatamente aumenta la producción de glucagón y viceversa, un aumento de glucosa sanguínea disminuye la producción de glucagón [14].

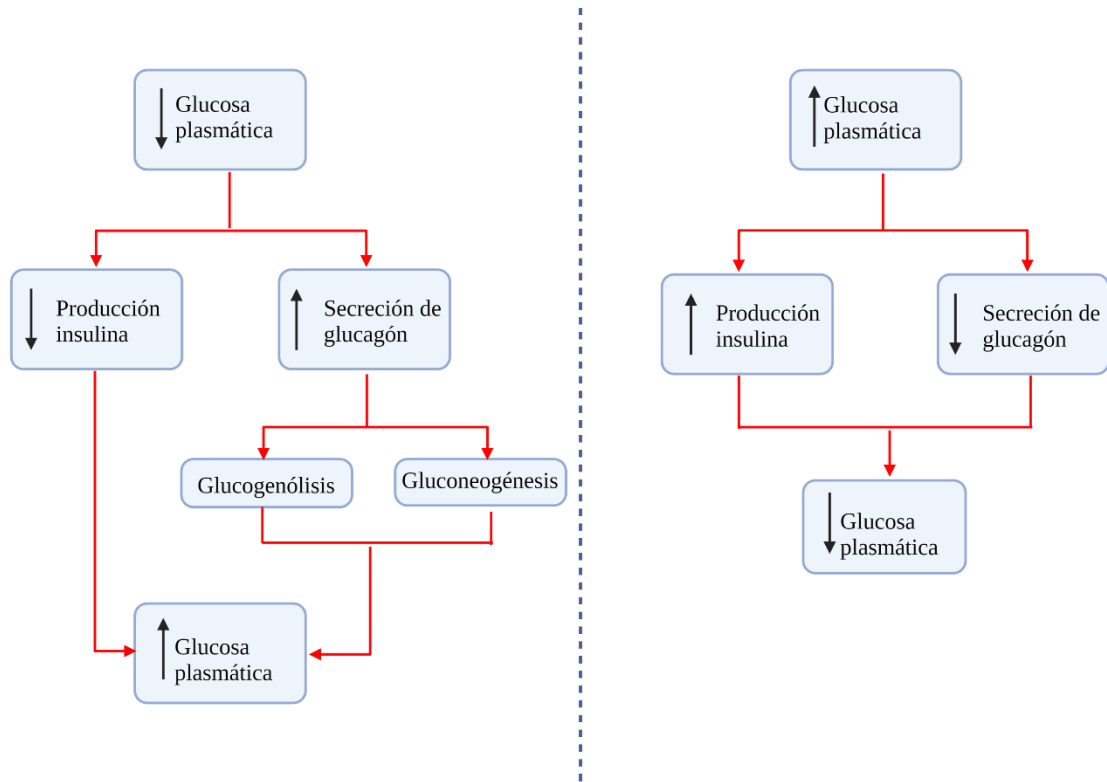


Figura 9. Homeostasis de la glucosa en condiciones bajas y altas de insulina y glucagón, respectivamente.

El glucagón participa estimulando la secreción de glucosa en el hígado hacia el torrente sanguíneo al promover la glucogenólisis y con ayuda de las hormonas glucocorticoides estimula la gluconeogénesis para aumentar la producción de glucosa. Otro mecanismo del glucagón incluye la formación de ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos utilizados como fuente de energía para la respiración celular en periodos de ayuno [15].

2.4. Fisiopatología

La diabetes es un desorden heterogéneo en las vías de regulación de glucosa en sangre que causa hiperglucemia relacionada con la falta de insulina o la incapacidad de ésta de actuar de acuerdo con su mecanismo. La deficiencia de la acción de insulina puede ser causa de una disminución en la secreción de insulina por parte de las células β del páncreas, una respuesta disminuida por parte de los

tejidos diana y/o un incremento de hormonas contrarreguladoras que antagonizan el efecto de la insulina [14, 17].

2.4.1. Fisiopatología de la DT1

La DT1 es caracterizada por un trastorno autoinmunitario que destruye las células β pancreáticas hasta una pérdida crítica de éstas desencadenando carencia de insulina [18]. Este trastorno es producido por genes diabetogénicos, suceso ambientales o reacciones de hipersensibilidad mediada por linfocitos T [14]. Los mecanismos relacionados a los factores ambientales y la susceptibilidad genética no se han descrito con claridad. Sin embargo, se puede asociar a la susceptibilidad genética con el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés) que incluye los alelos HLA-DR3-DQ2 o haplotipos HLA-DR4-DQ8 o MHC clase II. Los factores ambientales incluyen infecciones virales, exposición a proteínas, vacunas, estrés y microbiota intestinal [5].

El desarrollo de la DT1 autoinmunitaria se lleva a cabo a través de las siguientes etapas (Figura 10):

1. Los autoantígenos se expresan en células de los islotes de Langerhans que se encuentran en el torrente sanguíneo y linfático. Las células presentadoras de antígeno (CPA) muestran a los autoantígenos a las células T-helper 1 (Th1) CD4+. En conjunto con el complejo MHC, las CPA migran al nódulo linfático pancreático. Los linfocitos T-helper 1 (Th1) CD4+ se activan en presencia de CPA y después de activarse secretan interleucina 2 (IL-2) que participa activando los linfocitos T citotóxicos específicos de autoantígeno de células β , induciendo una producción de perforinas, familia de proteínas formadoras de poros en la membrana de la célula que permite el paso de enzimas tóxicas, serín-proteasas capaces de procesar proteínas en el interior celular, bloqueando la producción de proteínas virales y provocando la apoptosis de la célula, en este caso, las células β [5, 19, 20]. Además, los linfocitos T-helper secretan interferón que favorece la liberación de citocinas inflamatorias (IL-1 y factor de necrosis tumoral (TNF)) y macrófagos que apoyan en la destrucción de las células pancreáticas [5].

2. Los linfocitos b son estimulados para producir anticuerpos contra células de los islotes (ICA) cuando los linfocitos T-helper 2 (Th2) activados producen IL-4 [5].

3. Se pierden las células β y, por consiguiente, disminución de la producción de insulina.[5].

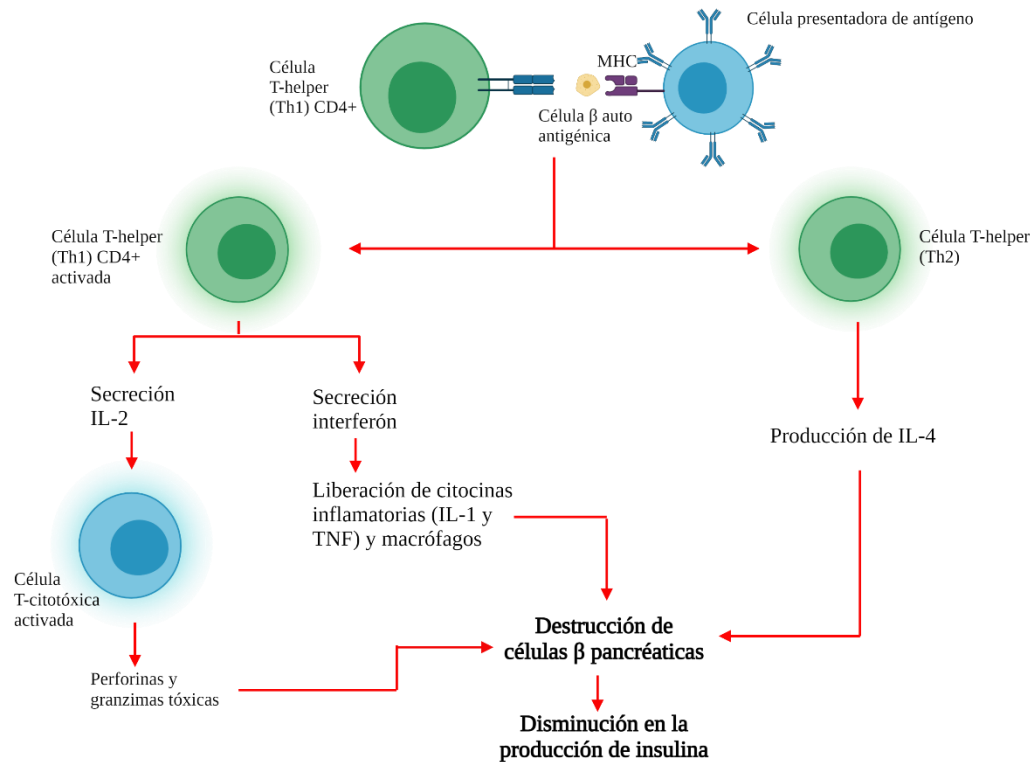


Figura 10. Mecanismo fisiopatológico de diabetes mellitus tipo 1 autoinmunitaria.

Existe otro tipo de DT1 llamada también “Diabetes idiopática” donde los pacientes carecen de producción de insulina y son propensos a cetoacidosis en ausencia de anticuerpos para células β [21]. La causa de la diabetes idiopática es desconocida. Sin embargo, se presentan marcadores inmunológicos negativos de células β autoinmunes y no está asociada al gen HLA [22].

2.4.2. Fisiopatología de la DT2

La DT2 se puede dividir en dos subgrupos: diabetes con y sin obesidad, la primera tiende a relacionarse con el desarrollo de la resistencia a insulina endógena

a causa de alteraciones en el receptor de ésta y a su vez se relaciona con la grasa abdominal. En la diabetes sin obesidad se presenta una resistencia a la insulina a nivel post-receptor y una deficiencia en la producción y liberación de la hormona [21].

La DT2 inicia con la resistencia a insulina (RI) en los tejidos periféricos y continúa con los defectos relacionados a la deficiencia de la secreción de insulina [23].

Es posible observar tres fases del mecanismo fisiopatológico de la DT2:

- a) Aparición de RI periférica asociada a los valores de normo glucemia.
- b) RI marcada a nivel de tejidos periféricos donde existe una sobreproducción de insulina que no alcanza a controlar la homeostasis de glucosa (hiperglicemia postprandial).
- c) Pérdida del funcionamiento de células β pancreáticas donde disminuye la síntesis de insulina apareciendo la glucemia en ayuno [23].

2.4.2.1. Resistencia a la insulina y obesidad

La RI se describe como una baja capacidad de la insulina para inducir los efectos biológicos esperados y puede ocurrir en músculo, grasa o hígado. Los mecanismos que intervienen en la RI comprenden anomalías en el receptor, deficiencia en el número de receptores o defecto post-receptor [23, 24]. Uno de los factores más importantes en la RI es la obesidad. La obesidad interfiere por distintos mecanismos provocando disminución de la síntesis de insulina y resistencia a ésta, además de ser relacionada con hiperinsulinemia [5]. Los pacientes con obesidad tienden a presentar mayor tejido adiposo relacionado con una mayor secreción de hormonas y otras sustancias que interfieren en la sensibilidad a la glucosa (Figura 11) [19].

El tejido adiposo se encarga de secretar adipocinas (leptina y adiponectina). La leptina tiene la función de captar glucosa mediada por insulina y la adiponectina estimula un aumento en la liberación de insulina que tendrá efectos antiinflamatorios

en la vascularización. Cuando un paciente presenta obesidad, la leptina tiende a encontrarse aumentada y la adiponectina disminuida [25]. La presencia de obesidad visceral tiende a ir en conjunto con aumento de concentraciones de ácidos grasos libres, citocinas (factor de necrosis tumoral α (TNF- α)), proteínas de señalización (angiotensina II), hormonas, factores complementarios, reguladores de la aterotrombosis y almacenamiento de triglicéridos en hígado, músculo esquelético, corazón y células β pancreáticas, como consecuencia [14, 25]:

- Una mayor acumulación de ácidos grasos dentro del músculo esquelético y células hepáticas dirigen a la resistencia a la insulina, proceso es mediado por la activación de proteína cinasa C.
- La secreción de insulina por parte de células β aumenta como respuesta buscando controlar la glucosa y como resultado un ciclo donde se presenta hiperinsulinemia que lleva a la RI.

Adicionalmente, la RI se relaciona con una función anormal del transportador de glucosa (GLUT-4). Con la unión de ácidos grasos libres al receptor Toll-like (TLR), la transmisión de señales al interior celular por PI3-cinasa (PI3K) y la actividad enzimática de Akt (proteína cinasa B) son reguladas negativamente reduciendo la expresión de GLUT-4 y disminuyendo la respuesta a la unión de insulina [26].

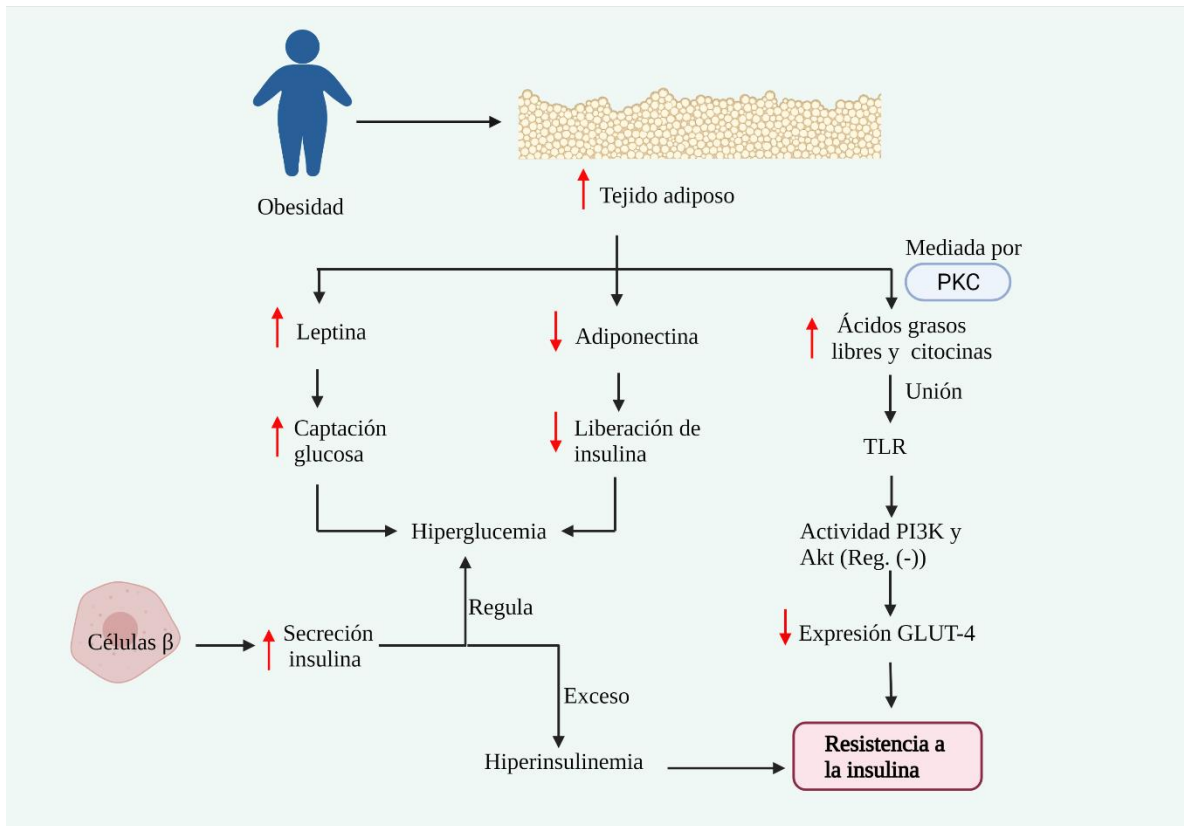


Figura 11. Mecanismo de resistencia a la insulina en presencia de tejido adiposo por obesidad.

2.4.2.2. Amilina

La amilina, hormona secretada también por las células β , participa en la patogénesis de la DT2 y se encarga de aumentar la saciedad y suprimir la liberación de glucagón. Al encontrarse disminuida en la DT2, la concentración de glucagón aumenta y por consiguiente la concentración de glucosa en sangre [5].

2.4.2.3. Incretinas

Las incretinas son péptidos que actúan aumentando la síntesis y secreción de insulina inducida por glucosa, así como la proliferación de células β [5]. Las principales incretinas son el péptido similar a glucagón 1 (GLP-1, por sus siglas en inglés) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP, por sus siglas en inglés) [14]. Los lípidos interactúan con GLP-1 disminuyendo la regulación de su receptor y alterando las vías de señalización de cAMP provocando un impacto negativo y promoviendo la secreción de insulina. Otra actividad de GLP-1 es la disminución de la secreción de glucagón [19]. El mecanismo de las incretinas

comienza con la degradación de las mismas por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) guiando a una disminución en la producción de insulina [14].

2.4.3. Diabetes y COVID-19

Desde el comienzo de la pandemia por el virus del SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, la DT1 Y DT2 han sido posicionadas como factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones y/o muerte a causa de la enfermedad. Se ha sugerido un efecto directo del virus sobre el metabolismo de glucosa como nueva forma de diabetes con cetoacidosis diabética (CAD), hiperosmolaridad y un requerimiento inusual de insulina para lograr el control glucémico [27]. El virus puede causar daño en las células β pancreáticas a través del efecto directo citolítico del mismo. Se han propuesto posibles mecanismos donde se explica el daño agudo a los islotes pancreáticos por parte del virus del SARS-CoV-2 y la subsecuente pérdida de la capacidad secretora de insulina. Una respuesta inmune donde participa la liberación de quimiocinas y citocinas mediada por el virus puede matar a las células pancreáticas y deteriorar la habilidad de detectar la glucosa y liberar insulina. Adicionalmente, la respuesta inmune del virus puede modificar negativamente la habilidad del hígado y el músculo para identificar alteraciones [27].

En un supuesto donde el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) es el receptor principal para la glicoproteína spike del virus del SARS-CoV-2, después de su unión ocurre una internalización por endocitosis y posteriormente esa superficie se regula negativamente. El daño inflamatorio provocado comienza a extenderse en todas las células con actividad de ECA2, incluyendo las pancreáticas; durante la COVID-19, una elevada cantidad de enzimas pancreáticas son indicativos de este daño. Se ha demostrado la presencia viral y su replicación dentro de los islotes pancreáticos, tanto como una reducción de los gránulos secretores de insulina y un daño en la secreción de insulina dependiente de glucosa. Incluso, se ha mostrado un efecto binario sobre las células β , llevándolas a la muerte o a una transdiferenciación de las sobrevivientes [27].

La presencia de hiperglucemia crónica durante diabetes contrarresta la expresión de ECA2 alargando la inflamación y severidad de la infección; el virus del

SARS-CoV.2, a través de la reducción de la expresión de ECA2 provoca una disminución de angiotensina II y un incremento de la secreción de aldosterona y pérdida de potasio renal [27].

2.5. Complicaciones

Pacientes con DT1 y DT2 con un desequilibrio de glucemia puede conducir al desarrollo de complicaciones agudas y/o crónicas que empeoran el estado físico del paciente y que incluso pueden llevar a la muerte de éste. Estas complicaciones pueden ser divididas en agudas (aparecen de manera rápida) y crónicas (aparecen después de años del comienzo de la enfermedad y se dividen en microvasculares y macrovasculares). Las complicaciones microvasculares afectan arterias pequeñas y venas mientras que las complicaciones macrovasculares afectan arterias largas y venas [28].

2.5.1. Complicaciones agudas

2.5.1.1. Hipoglucemia

Se presenta una hipoglucemia cuando los niveles de glucosa en sangre son inferiores a 79 mg/dL en niños y adultos debido al exceso relativo de insulina. En pacientes diabéticos, la hipoglucemia es llamada shock o reacción insulínicos y tiende a ser más común en DT1 que en DT2 debido a que en la segunda se conservan mecanismos contrarreguladores de la glucosa. Sin embargo, en DT2 puede presentarse una hipoglucemia cuando se está tratando con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2, por sus siglas en inglés), agonistas del receptor GLP-1, sulfonilureas, tiazolidinedionas e insulina exógena [5, 14].

Los síntomas característicos de una hipoglucemia se deben a la activación del sistema nervioso simpático, a una interrupción brusca de la administración de glucosa al cerebro o ambos. La primera aparece cuando el descenso de la glucemia es rápido y se manifiesta por taquicardia, palpitaciones, diaforesis, temblores, palidez, ansiedad y excitación; incluso puede presentarse cefalea, mareos, visión borrosa, irritabilidad, fatiga, escaso discernimiento, confusión, hambre, convulsiones y coma [5].

2.5.1.2. Cetoacidosis diabética (CAD)

La cetosis diabética es el estado de descompensación metabólica caracterizado por una deficiencia de insulina que causa hiperglucemia y exceso de producción de cetoácidos y es más común en pacientes con DT1 [29, 30]. La deficiencia de insulina y al aumento en las concentraciones de glucagón, cortisol y hormonas contrarreguladoras de la insulina (glucocorticoides, adrenalina y somatotropina) son la causa principal (Figura 12) [5, 14]. En la CAD, la hiperglucemia es causada por tres eventos: I) Aumento de la gluconeogénesis, II). Aumento de la glucogenólisis y, III). Disminución de la utilización de glucosa en hígado, músculo y grasa. Como consecuencia de los niveles bajos de insulina y niveles elevados de cortisol, se provoca una proteólisis donde se generan más aminoácidos, principalmente alanina y glutamina, que son utilizados como sustratos de la gluconeogénesis [30].

Las hormonas contrarreguladoras tienden a antagonizar la acción de la insulina al aumentar la producción de glucosa y reducir su utilización por los tejidos. Una concentración elevada de glucagón contribuye a la activación de las vías gluconeogénica y cetogénica en el hígado, además de guiar el metabolismo hepático, inhibir la síntesis de ácidos grasos y direccionar los ácidos grasos de cadena larga dentro de la mitocondria para la formación de cetoácidos [5, 29]. La formación de cuerpos cetónicos está vinculada con la vía gluconeogénica, ésta comienza con la disminución en la producción de insulina, de glucólisis y de piruvato. La carencia de piruvato impide que haya una conversión en oxalacetato y sin éste la acetil-CoA no puede formar parte del ciclo de Krebs. La acetil-CoA es convertida por los ácidos grasos en cuerpos cetónicos [29]. El sitio regulador de oxidación de ácidos grasos es la enzima carnitina palmitoil transferasa 1 (CPT1) que es inhibida por malonil CoA en un estado normal sin ayuno. La presencia de hormonas contrarreguladoras y glucagón en altas concentraciones favorece la oxidación de ácidos y la entrada de ácidos grasos del tejido adiposo puede convertir a cuerpos cetónicos [30].

La CAD es causada por hipercetoemia debida a alteraciones en el uso de cuerpos cetónicos por los tejidos periféricos que requiere utilizar a los iones bicarbonato como amortiguador reduciendo considerablemente las concentraciones de estos [5, 14]. Los amortiguadores intracelulares y extracelulares neutralizan los iones hidrogeno producidos durante la hidrólisis de cetoácidos. Cuando la concentración de amortiguador no es suficiente para neutralizar los cetoácidos se puede presentar una acidosis metabólica [30].

Los pacientes que padecen CAD presentan síntomas de hiperglucemia tales como poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso hasta la aparición de síntomas propios de CAD: respiración de Kussmaul, aliento con olor a cetonas, náuseas, vómito y dolor abdominal [31].

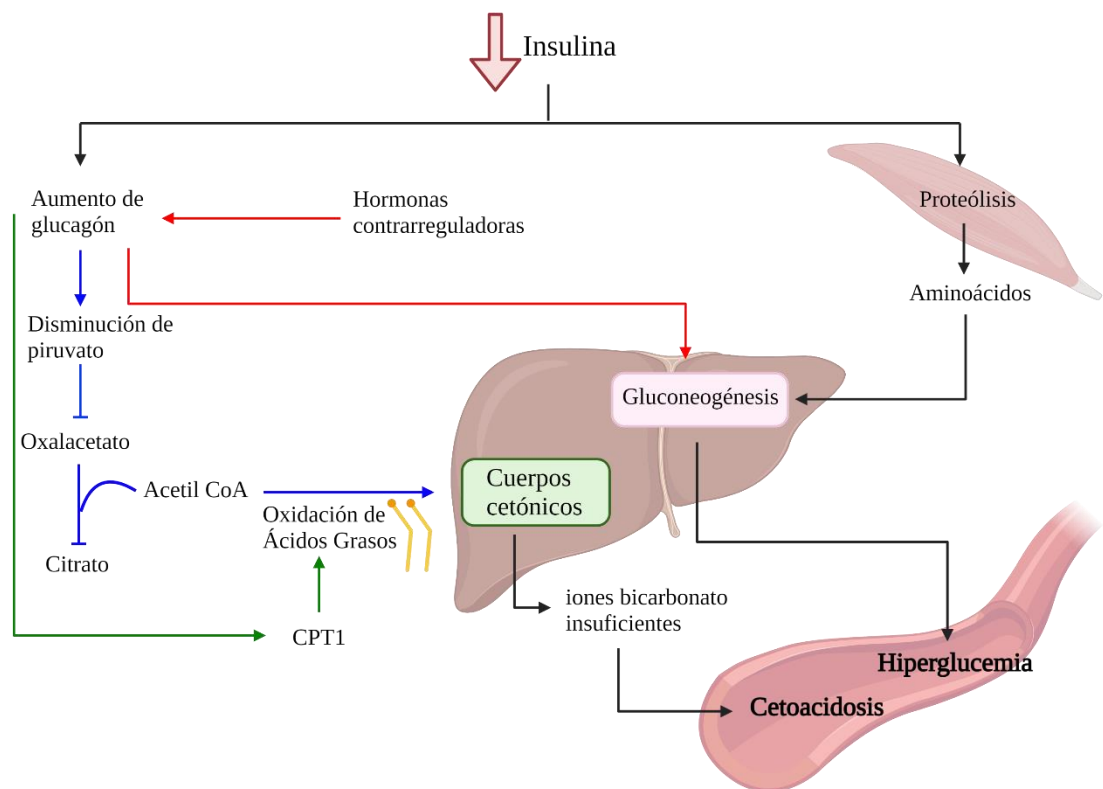


Figura 12. Mecanismo de cetoadicidosis diabética a partir de la disminución de concentración de insulina.

2.5.1.3. Síndrome hiperglucémico hiperosmolar (SHH)

En el SHH una deficiencia parcial o relativa de insulina influye en la reducción de la utilización de glucosa mientras se induce el aumento de glucosa hepática por parte del glucagón. Se caracteriza por una hiperosmolaridad sérica y deshidratación severa, debido a la pérdida masiva de agua a causa de la glucosuria. Conforme se contrae el volumen plasmático se desarrolla insuficiencia renal y una pérdida de glucosa renal conduciendo a concentraciones de glucosa en sangre mayores y empeorando la hiperosmolaridad [14, 31].

En contraste con CAD, en el SHH se encuentran mayores concentraciones de insulina y menores niveles de glucagón, esto con el fin de prevenir la lipólisis que podría ser causa de una cetosis, aun así la producción de insulina no es suficiente para prevenir la hiperglucemia y el aumento en la concentración de hormonas contrarreguladoras es pequeño [30, 31]. Las manifestaciones clínicas del SHH incluyen una contracción del volumen del fluido extracelular más pronunciada, acompañado de una alteración del nivel de consciencia y rara vez convulsiones [31].

2.5.1.4. Fenómeno Somogyi y Dawn

El fenómeno Somogyi y Dawn son sucesos que pueden presentar pacientes con diabetes descontrolada en terapia con insulina, el fenómeno Dawn es más común que el Somogyi. Sin embargo, ambos fenómenos no ocurren en todos los casos de diabéticos dependientes de insulina [32].

El efecto Somogyi o “hiperglucemia post-hipoglucemia” es una teoría propuesta en 1930 por el Doctor Michael Somogyi. La teoría describe el efecto compensatorio de una elevada concentración sanguínea de catecolaminas, glucagón, cortisol y somatotropina (hormonas contrarreguladoras) inducidas por una hipoglucemia después de la noche dirigiendo a una activación de la gluconeogénesis y secreción de glucosa en sangre desembocando en una hiperglucemia durante la mañana (Figura 13) [14, 32].

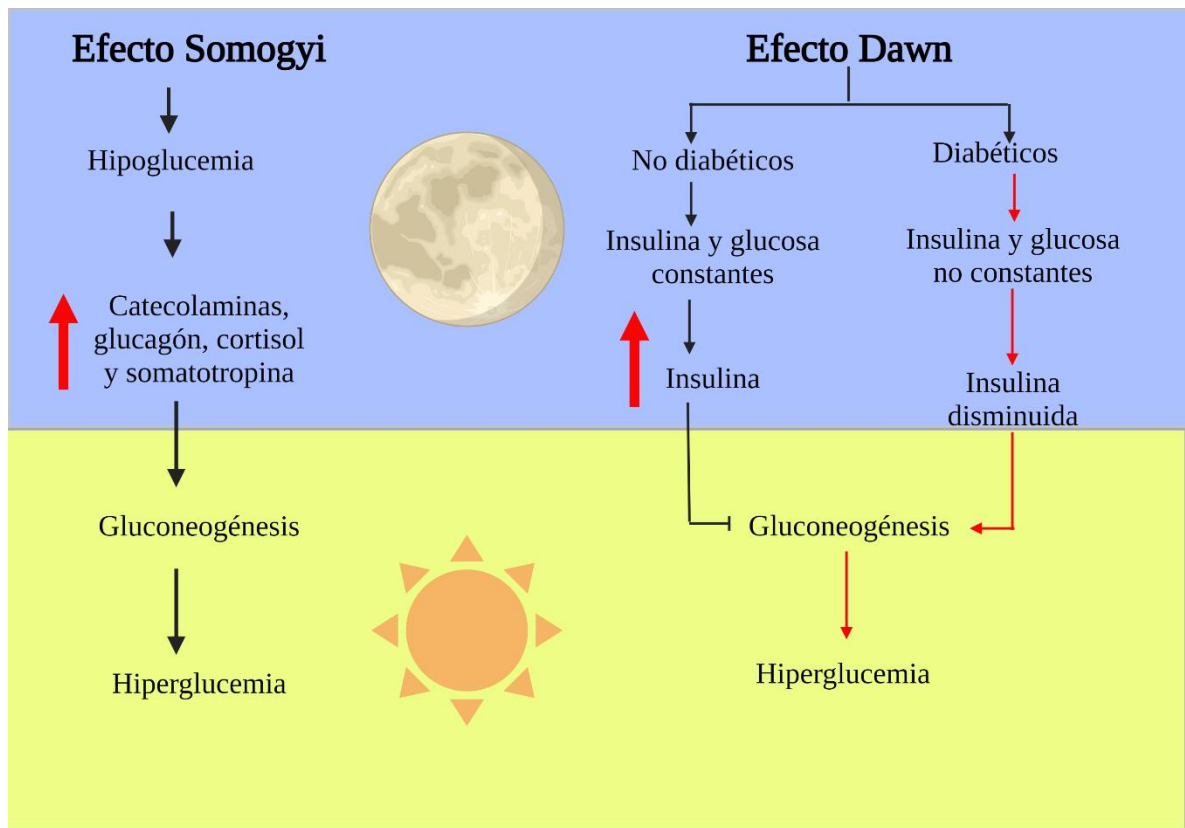


Figura 13. Producción del Efecto Somogyi, hipoglucemia nocturna y Efecto Dawn, hiperglucemia durante la mañana.

El fenómeno Dawn fue propuesto por el Doctor Schimdt en 1980, describe una hiperglucemia por las mañanas debida a una baja secreción de insulina por la noche y un aumento en las concentraciones de hormonas antagonistas de insulina [32]. Existe una teoría que defiende el fenómeno Dawn que expone que la insulina se secreta siguiendo un patrón circadiano donde la menor secreción de la hormona se produce entre la media noche y las 6:00 a.m. y la mayor producción entre el medio día y las 6 p.m. [32]. Siguiendo el patrón circadiano, en una persona no diabética se explica que este fenómeno no se presenta debido a que los niveles de glucosa e insulina se mantienen constantes durante la noche y justo antes de amanecer, la insulina aumenta como prevención de gluconeogénesis en el hígado (hiperglucemia). Los pacientes diabéticos tienen problema para regular la glucosa en sangre durante la noche y la insulina, además de regularla, inhibe la gluconeogénesis (Figura 13). La resistencia a insulina debida a una alta exposición

exógena de la hormona favorece a que el inhibidor de la gluconeogénesis no funcione de manera normal favoreciendo la producción de glucosa y llevando a un estado hiperglucémico [32].

2.5.2. Complicaciones crónicas

Las complicaciones crónicas de la DM son causadas por daños tisulares debidos a la acumulación de productos finales de glucosilación y activación de vías metabólicas. El control estricto de la glucemia reduce de manera considerable algunas complicaciones, en particular el infarto al miocardio no fatal [5]. Este tipo de complicaciones incluye trastornos microvasculares y complicaciones macrovasculares [14].

2.5.2.1. Microvasculares

Las complicaciones diabéticas microvasculares provocan daños en vasos sanguíneos pequeños y son una causa importante de ceguera, insuficiencia renal terminal y diversas neuropatías. Se acompañan de hipoxia e isquemia, en particular en el ojo, el riñón y los nervios [5, 21].

2.5.2.1.1. Retinopatía diabética

La retinopatía diabética es una causa importante de ceguera en el mundo. Se debe a la lesión de los vasos sanguíneos retinianos y los eritrocitos, la agregación eritrocitaria y plaquetaria, la hipoxemia relativa y la hipertensión. Interfieren tres estadios para la conducción a la pérdida de vista [5]:

1) No proliferativo: Engrosamiento de la membrana basal de los capilares retinianos, aumento de su permeabilidad, dilatación venosa, formación de microaneurismas y hemorragias superficiales y profundas [5].

2) Proliferativo: Progresión de la isquemia retiniana con zonas de hipoperfusión que culminan en infartos. Implica un aumento de las hemorragias retinianas, manchas algodonosas, dilatación venosa y arrosamiento venoso [5, 25].

3) Proliferativo: Resultado de la neovascularización (angiogénesis) y la formación de tejido fibroso dentro de la retina o el disco

óptico [5]. La neovascularización surge de las venas de los capilares retinianos y/o las arteriolas retinianas. Las membranas neovasculares encontradas sobre la superficie interna de la retina llevan el nombre de membranas neovasculares epirretinianas y si estas se elevan, se llaman membranas neovasculares prerretinianas. Una hemorragia vítrea puede ser causada por la neovascularización intrarretiniana que atraviesa la membrana limitante interna (MLI) y se ubica entre ella y el vítreo, acción que provocará una ruptura de los neovasos y la hemorragia. Como consecuencia de la neovascularización, el desprendimiento de la retina se provoca al crearse un componente fibroso. El desprendimiento se produce por tracción, es decir, por una contracción del tejido fibroso que eleva la retina neurosensorial y permite la separación del epitelio pigmentario de la retina (EPR) [25].

Las causas de disminución de vista en personas con diabetes incluyen el edema macular (acumulación de líquido y engrosamiento retiniano cerca del centro de la mácula), visión borrosa debida a la hiperglucemia y la acumulación de sorbitol en el cristalino, la deshidratación del cristalino, el humor acuoso y el humor vítreo, la activación de células inflamatorias y la liberación de mediadores inflamatorios que contribuyen a la neuro inflamación crónica con lesión de las células sensitivas de la retina y pérdida de la visión. Las cataratas y los defectos de la función de los músculos oculares también se asocian con las complicaciones crónicas de las hiperglucemias y la diabetes mellitus [5].

2.5.2.1.2. Nefropatía diabética

Las nefropatías diabéticas describen lesiones en el riñón, éstas afectan principalmente a los glomérulos que provocan alteración del flujo sanguíneo con pérdida progresiva de la función renal y pueden terminar en insuficiencia renal [14]. Se describen a las nefropatías diabéticas como un elevado nivel de excreción de albumina en orina, una actividad renal alterada y una disfunción de la enzima óxido nítrico sintasa. La patología de la nefropatía diabética implica inicialmente la hiperfiltración e hiperperfusión glomerular que conduce a un desequilibrio entre la resistencia glomerular de las arteriolas aferente y eferente (Figura 14). En la

arteriola aferente, la resistencia disminuye mientras que en la eferente aumenta provocando un cambio en la presión intra glomerular. Un aumento en la vasoconstricción en arteriolas eferentes y la producción de moléculas proinflamatorias y profibróticas son relacionadas con el incremento de angiotensina II, endotelina-1 y urotensina II [33].

En la nefropatía diabética las rutas metabólicas del daño oxidativo (PKC), poliol, flujo de hexosamina y productos finales de glicación son activadas (Figura 14) [33].

- **Vía del Poliol.** En esta vía se realiza la conversión por parte de la enzima aldosa reductasa de glucosa a sorbitol utilizando como cofactor al NADPH y el uso de la enzima sorbitol deshidrogenasa para la conversión de sorbitol a fructosa en presencia del cofactor NAD⁺. Como consecuencia de la activación de esta vía se obtiene una menor concentración de NADPH intracelular, un incremento en la concentración de especies reactivas de oxígeno (ROS) e incremento de estrés oxidativo celular llevando a una reducción de la actividad de la enzima catalasa y superóxido dismutasa y como consecuencia a muerte celular.
- **Proteína cinasa C (PKC).** La activación de esta vía se da por la exposición del glomérulo renal o las células del epitelio a altas concentraciones de glucosa. Después de la activación de la vía, se generan diacilglicerol y estrés oxidativo, además de proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK) en respuesta a señales extracelulares por fosforilación dual para preservar secuencias de treonina y tirosina. La activación de esta vía se encuentra relacionada con la síntesis de prostaglandinas.
- **Productos finales de glicación avanzada (AGEs).** Los AGEs inducen a apoptosis mesangial, a la inducción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en células mesangiales humanas y actúan sobre la hiper filtración glomerular. Los AGEs suponen un aumento en la concentración de proteína quimio atrayente de monocitos (MCP-1) en células mesangiales presentes en la fase inicial de nefropatía diabética. Por

otro lado, se estimula TGF- β 1, factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento similar a insulina I y II en células mesangiales. TGF- β tiene un papel importante en la hipertrofia del riñón y la acumulación de colágeno y fibronectina.

- **Vía de la hexosamina.** En esta vía, la expresión de la enzima glucosamina:fructosa-6-fosfato aminotransferasa dirige a la formación de uridina difosfato y N-acetil glucosamina que fosforilan los factores de transcripción en los residuos de serina y treonina que culmina en la sobreexpresión de TGF- β .

La producción anómala de citocinas inflamatorias y quimiocinas son responsables de la nefropatía diabética. Posibles marcadores de ésta son la presencia de citocinas como interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral α (TNF α) y quimiocinas como la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) que son indicativos de respuesta inflamatoria y daño endotelial [33].

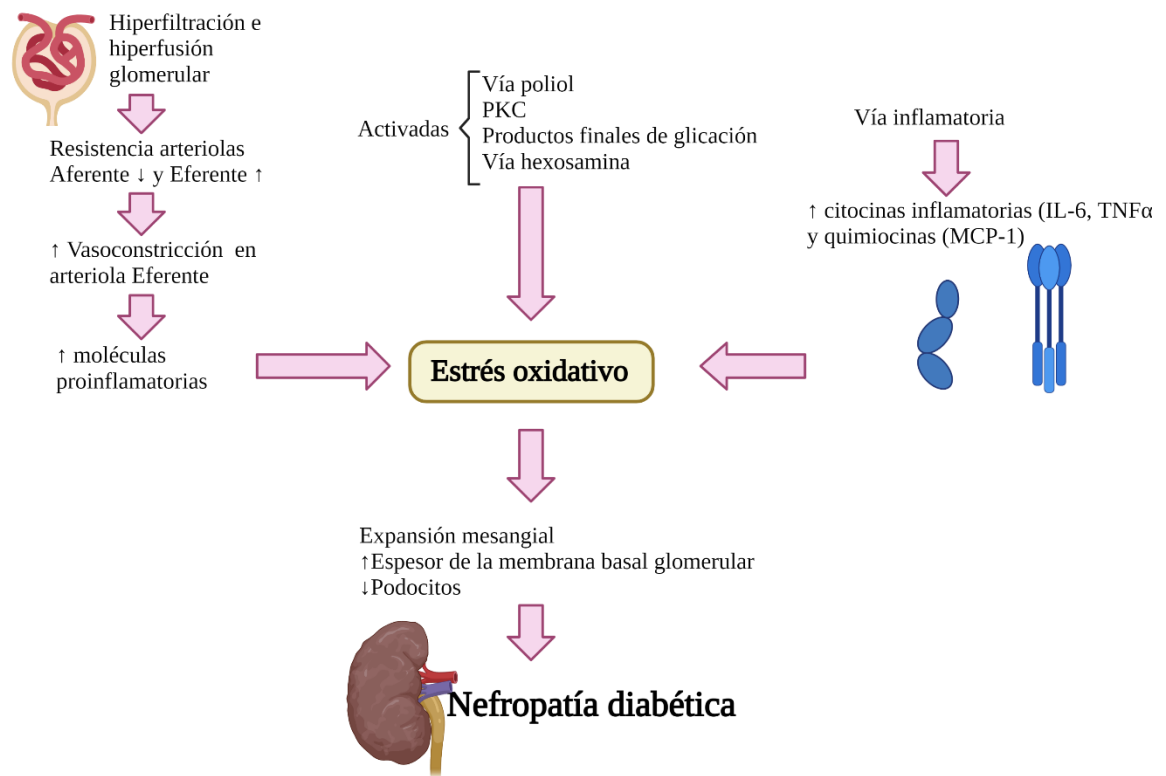


Figura 14. Mecanismo fisiopatológico de producción de estrés oxidativo y culminación en nefropatía diabética.

2.5.2.1.3. Neuropatías diabéticas

Las neuropatías diabéticas involucran la pérdida de la función sensorial (dolor, debilidad) comenzando con las extremidades inferiores y es caracterizado por dolor y morbilidad sustancial que conducen a la pérdida de éstas. Este desorden es la única enfermedad neurodegenerativa del sistema nervioso periférico que afecta los axones sensoriales, axones autonómicos y los axones motores, en menor grado [21, 34].

El mecanismo de desarrollo de neuropatías diabéticas involucra factores metabólicos y vasculares donde la hiperglucemia junto a inflamación, isquemia, estrés oxidativo, AGEs y formación de polioles participan en el desarrollo de cambios a nivel neuronal. Inicialmente se presenta una degeneración axonal que ataca las fibras nerviosas sensitivas, principalmente: fibras C amielínicas polimodales periféricas pequeñas y mielínicas más grandes A δ . A continuación, las

células de Schwann se ven involucradas pues se presenta una alteración en su metabolismo provocando una pérdida de mielina y la presencia de desmielinización y remielinización característico de la neuropatía diabética. Otro elemento es la aparición de degeneración nerviosa en la periferia, médula espinal y ganglios de la raíz posterior [5].

Las neuropatías se pueden dividir en: (Figura 15)

- *Polineuropatía simétrica distal*: En esta neuropatía los nervios sensitivos, autónomos y motores se ven afectados y como consecuencia se ocasionan daños en las fibras nerviosas pequeñas provocando dolor neuropático y pérdida de la sensibilidad desembocando en úlceras en pies. Las afectaciones en fibras nerviosas grandes, estos provocan disminución de sensación propioceptiva y palestésica, con ataxia y pérdida de coordinación (que lleva consigo, riesgo de caídas y fracturas). Cuando la enfermedad se encuentra más desarrollada aparecen cambios motores combinados con debilidad y atrofia muscular en extremidades [5].

- *Neuropatía autónoma*. Trastornos de la función del sistema nervioso simpático y parasimpático. Incluye fallas en la respuesta cardíaca, sudoración, función vesical (incapacidad para vaciar la vejiga, pérdida de sensibilidad de vejiga, infección recurrente), afectaciones en los nervios entéricos gastrointestinales (problemas de motilidad gastrointestinal como náuseas, distensión, gastroparesia, diarrea o estreñimiento) y disfunción sexual. Dentro de las neuropatías autónomas se encuentra la neuropatía autónoma cardiovascular que provoca cambios en la frecuencia cardíaca, reflejos barorreceptores, hipotensión postural, arritmias, infarto al miocardio y muerte.

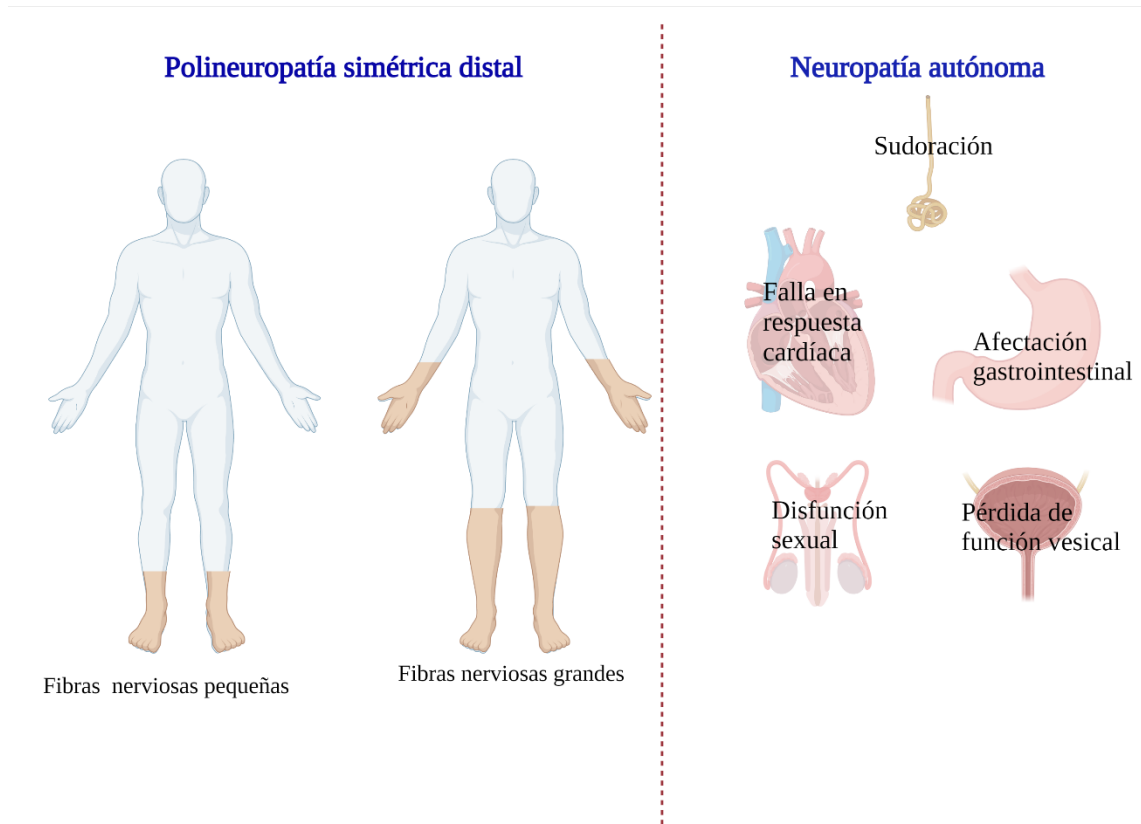


Figura 15. Tipos de neuropatía diabética: polineuropatía simétrica distal y neuropatía autónoma y sus principales daños al organismo.

2.5.2.1.4. Úlceras diabéticas en los pies

Las lesiones en los pies de pacientes diabéticos son la causa principal de hospitalizaciones y amputaciones como consecuencia de la neuropatía e insuficiencia vascular. Las neuropatías simétricas son un factor de riesgo importante pues los pacientes que la padecen pierden la sensación del dolor y no son capaces de notar cuando se presenta un traumatismo, con lo que aumenta la posibilidad de aparición de una úlcera [14].

2.5.2.1.5. Infecciones

Las infecciones más comunes en pacientes diabéticos aparecen en tejidos blancos de las extremidades, osteomielitis, vías urinarias y pielonefritis, infecciones candidiásticas de la piel, caries dentales y tuberculosis. En pacientes diabéticos, la respuesta a estas infecciones es deficiente y se explica por la presencia de vasculopatía, neuropatía, hiperglucemia y alteración de los neutrófilos [14].

2.5.2.2. Macrovasculares

Las complicaciones macrovasculares afectan los vasos sanguíneos gruesos, aumentando la probabilidad de padecer eventos cerebrovasculares, enfermedad coronaria aterosclerótica y enfermedades vasculares periféricas [14, 21]. La patología inicial asociada a enfermedades macrovasculares es la aterosclerosis que se extiende a otras lesiones vasculares [35]. Factores como hiperinsulinemia, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, deficiencia de lipoproteínas de alta densidad (HDL), exceso de lipoproteínas de baja densidad (LDL), oxidación de lipoproteínas y alteraciones plaquetarias contribuyen al desarrollo de enfermedad aterosclerótica en diabetes [5]. Entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones macrovasculares se encuentra la obesidad, hipertensión, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, alteración de la función plaquetaria, disfunción endotelial, inflamación sistémica y concentraciones elevadas de fibrinógeno [14]. En el desarrollo de estas complicaciones, la RI y la hiperglucemia juegan un papel importante (Figura 16) [26].

2.5.2.2.1. Resistencia a la insulina en eventos macrovasculares

Para lograr cambios ateroscleróticos participan la disminución de actividad de PI3K y Akt durante la RI para inactivar la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y la reducción de producción de óxido nítrico (NO, por sus siglas en inglés). Durante la RI y obesidad se producen especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) que al ir en aumento reducen la actividad de NO. Sin actividad de NO, las células endoteliales no actúan adecuadamente y como consecuencia se producen los cambios ateroscleróticos. A la par, la trombosis juega un papel importante. En condiciones fisiológicas, la insulina inhibe la trombosis e incrementa fibrinólisis. En presencia de RI se provoca un estado protrombótico. La carencia de insulina es causante de acumulación de calcio en plaquetas lo que conduce a una agregación plaquetaria y el desarrollo de enfermedad cardiovascular [26].

2.5.2.2. Hiperglucemia en eventos macrovasculares

En la hiperglucemia se acelera la producción de AGEs que por un lado inducen respuesta inmunitaria y por otro, contribuyen a la producción de ROS. Los ROS inactivan NO, al igual que la resistencia a insulina y el aumento de concentración de ROS lleva a la activación de la proteína cinasa C (PKC). Cuando la PKC se encuentra activada se provoca una alteración de la homeostasis vascular e inducción de la producción de ROS en células vasculares. Con la activación de PKC y las vías del poliol y hexosamina se presenta una disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, estrés del retículo endoplásmico y daño celular. Adicionalmente, PKC participa en la inducción de producción de endotelina-1 (ET-1) que participa en la agregación plaquetaria y vasoconstricción. La reducción de NO y el aumento de producción de vasoconstrictores en combinación promueven el desarrollo de cambios ateroscleróticos [26, 35].

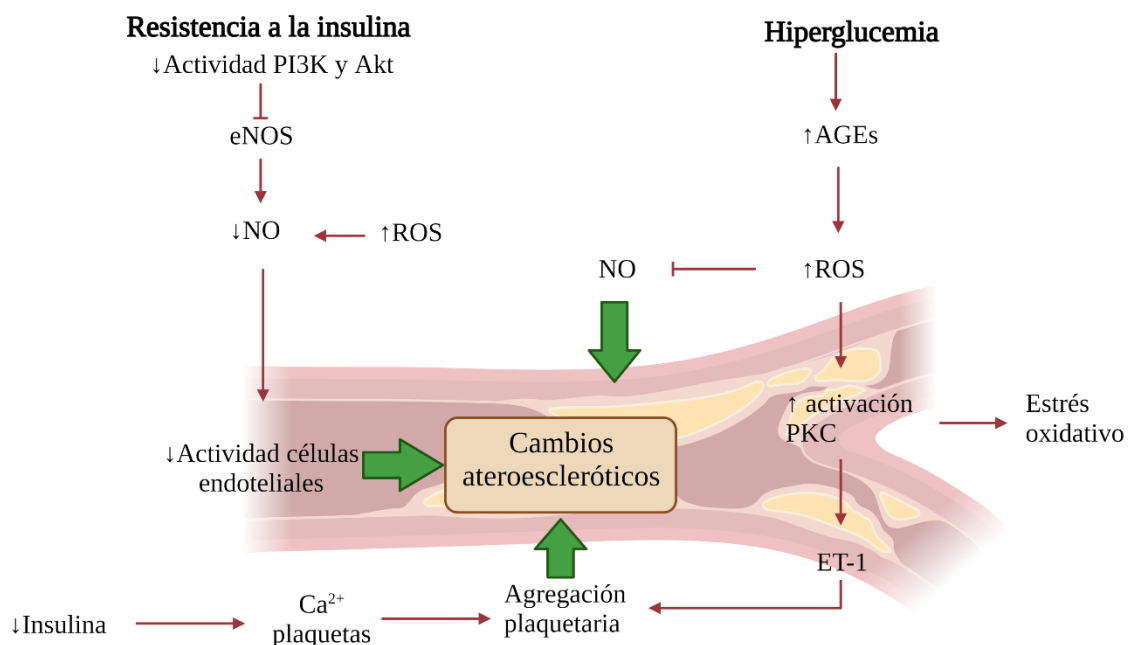


Figura 16. Mecanismo de daño macrovascular en presencia de hiperglucemia y resistencia a la insulina.

2.6. Tratamiento

Los fármacos hipoglucemiantes fueron descubiertos a partir de eventos y observaciones de hipoglucemia como evento adverso a distintas sustancias que se encontraban en investigación [6]. A continuación, se muestra una línea del tiempo de los principales eventos en la historia del tratamiento farmacológico para DTI y DT2 (Figura 17).

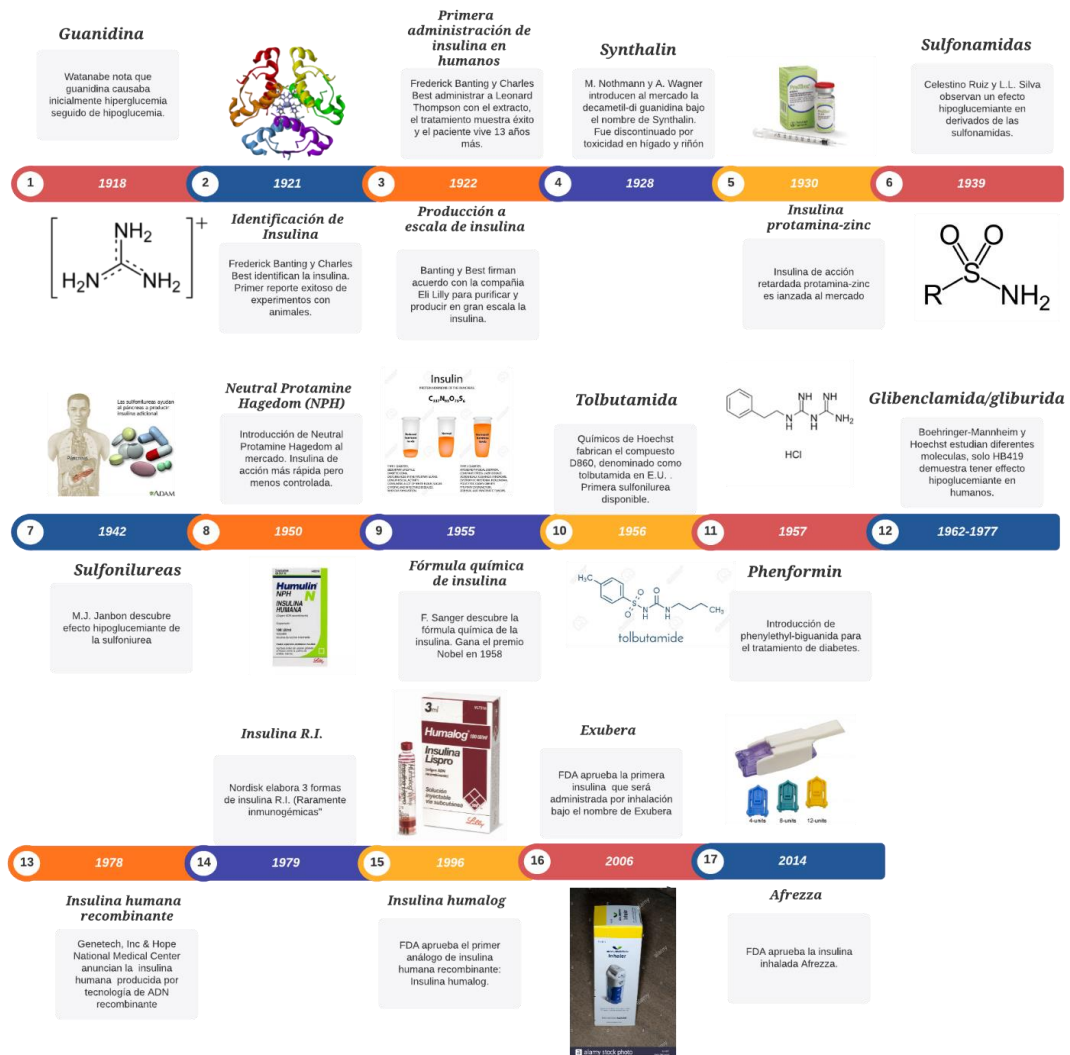


Figura 17. Línea del tiempo de los posibles tratamientos farmacológicos de la diabetes.

2.6.1. Opciones no farmacológicas

Otras alternativas o coadyuvantes en la diabetes para tratar de mantener una mejor calidad de vida son mejorar la dieta y evitar una vida sedentaria aumentando la actividad física. Estas acciones podrían ayudar a prevenir y disminuir el desarrollo de diabetes y complicaciones asociadas [19].

The American Diabetes Association (<https://www.diabetes.org/>) menciona tres cambios en el estilo de vida importantes que pueden ayudar en el padecimiento: I) Actividad física, consumir alimentos saludables, manejo del peso corporal y disminución del consumo de tabaco, II) Actividades específicas sobre el manejo de la enfermedad, es decir, adherencia al tratamiento farmacológico, monitoreo de glucosa en sangre y presión arterial, y III) Prevención del desarrollo de complicaciones que incluye la detección temprana y tratamiento de ojos, pies y daño renal [36].

Con cambios en el estilo de vida se puede reducir hasta un 5% el peso corporal, es recomendable sugerir a los pacientes disminuir su ingesta de azúcares refinados y aumentar el consumo de leguminosas, frutas, verduras, lácteos y cereales integrales. El consumo de proteína debe constituir entre 1 a 1.5 g por kilo corporal (15-20%) en pacientes diabéticos y la aplicación de una dieta mediterránea que incluya vino tinto, alimentos que contengan omega 3 y 6 y aceite de oliva permiten llevar un adecuado control glucémico. Es importante tomar en cuenta la actividad física en pacientes con diabetes para favorecer los parámetros metabólicos y los niveles de hemoglobina glucosilada en un 0.66%. Antes, durante y después de la actividad física es recomendable medir la glucemia del paciente debido a que un exceso de actividad podría concluir en una hipoglucemia que debe ser manejada con cambios en las dosis del tratamiento. Finalmente, otros cambios en el estilo de vida en pacientes con diabetes incluyen la suspensión del uso de tabaco como prevención de eventos cardiovasculares, muerte prematura y complicaciones microvasculares. Una disminución del consumo de bebidas alcohólicas en ayunas favorece la inhibición de gluconeogénesis, un el consumo

alto de éstas puede favorecer el aumento de peso y potenciar el efecto de fármacos orales [37].

2.6.2. Opciones farmacológicas

2.6.2.1. Insulina

La insulina exógena es utilizada para el tratamiento de DT1 donde el organismo no se encuentra capaz de producir la hormona. Sin embargo, en pacientes con HbA1c no controlada en DT2 es posible optar como monoterapia o en combinación con otros medicamentos antidiabéticos orales [19].

La insulina regular fue la primera insulina producida y es la única que además de ser administrada por vía subcutánea puede ser administrada mediante vía intravenosa. Esta insulina se encuentra compuesta por dos cadenas: una α y una β y una región de modificación y agregación. Actúa formando un hexámero en el tejido subcutáneo que debe ser disociado a monómero para lograr su absorción y acción. Esto resultaba un problema y para solucionarlo se crearon los análogos de insulina [38]. Un análogo de insulina es insulina humana regular que ha sido modificada en su estructura, lo provoca un cambio en la farmacocinética pero no en su unión al receptor de insulina [37, 38].

Existen tres características con respecto a la acción de la insulina que se deben tomar en cuenta para su clasificación: comienzo de la acción, pico de la actividad (tiempo) y duración de acción [38]. La insulina se puede clasificar en cuatro tipos según la duración de su acción (Figura 18) [14]:

- Insulina de acción corta. Tiene una duración de 5-8 horas y su efecto comienza aproximadamente 30 minutos después de la inyección [14].
- Insulina de acción rápida. Presentan un inicio y duración más rápidos con respecto a la insulina de acción corta. Su activación comienza a los 10-15 minutos después de su administración y tienen un tiempo de duración de 3-4 horas. En esta categoría entran lispro, aspart, glulisina y la insulina afrezza, análogo inhalado [14, 37, 39].

- Insulina de acción intermedia o insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn). Tipo de insulina modificada con una protamina provocando una absorción más lenta (más de 12 horas). Se caracteriza por su aspecto lechoso y su pico de acción de 4-7 horas [39].

- Insulina de acción prolongada. Tipos de insulina que tienen una duración de más de 24 horas [39]. Dentro de este tipo de insulina encontramos glargina y detemir con acción larga; y degludec y glargina con acción ultralarga [37].

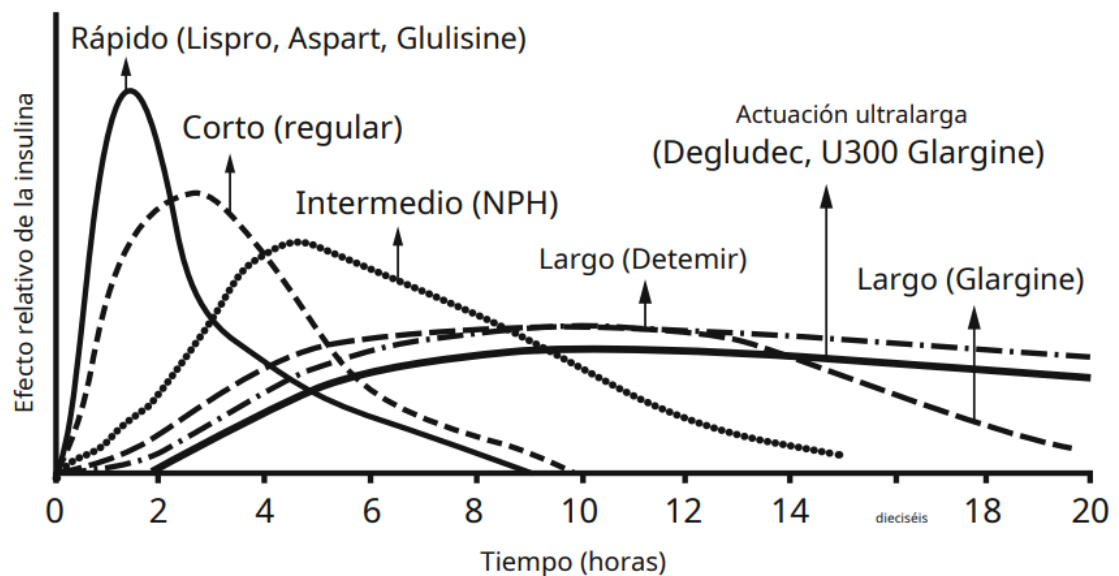


Figura 18. Distintas insulinas y su efecto con respecto al tiempo, por Omura, E., Cohan, P. & L. Peters, A. [38].

Las insulinas basales generalmente se utilizan para el control de glucosa antes de la ingesta de alimentos y dentro de ellas se encuentran las insulinas de acción intermedia y prolongada. Por otro lado, las insulinas que son utilizadas para controlar la glucosa después de los alimentos (hiperglucemia postprandial) y reducir la velocidad de hipoglucemia se llaman pandriales y son de acción rápida. La insulina regular y los análogos de acción prolongada reducen la hipoglucemia durante la noche [37, 38].

2.6.2.2. Biguanidas

Las biguanidas son el grupo de fármacos que inhiben la producción de glucosa hepática y favorece la sensibilidad de los tejidos a la insulina [14]. Poseen diversos mecanismos de acción a través de los cuales ejercen sus efectos. El primero es el de reducir la producción de glucosa en hígado (gluconeogénesis) donde se activa la proteína cinasa por AMP (AMPK) en los hepatocitos, esta activación incrementa la expresión de un receptor que inhibe la expresión de genes involucrados en la gluconeogénesis. Otros mecanismo involucra el aumento de la captación y asimilación de glucosa en músculo esquelético, disminución de absorción de carbohidratos, aumento de oxidación de ácidos grasos y disminución en el nivel de lipoproteínas de baja o muy baja densidad (VLDL y VLDL) [40].

La biguanida más utilizada y conocida es la metformina, administrada a pacientes diabéticos y obesos. Actúa incrementando la sensibilidad a la insulina favoreciendo la captación de glucosa mediante la fosforilación de factores potenciadores de GLUT y suprimiendo la gluconeogénesis hepática. La metformina también funciona activando la enzima involucrada en la expresión de los genes gluconeogénicos hepáticos (Proteína cinasa activada por AMP) y a su vez inhibiendo el complejo 1 mitocondrial y de la enzima glicerofosfato deshidrogenasa [19].

2.6.2.3. Sulfonilureas

Las sulfonilureas son secretagogos utilizados únicamente en el tratamiento de DT2 debido a que requieren la presencia de células β funcionales para estimular la secreción de insulina endógena [14, 19]. Esta estimulación se logra en los canales de K_{ATP} , encontrados en la membrana plasmática de las células β que tienen receptores de alta afinidad a las sulfonilureas. Cuando el fármaco se une a estos receptores provoca un cierre en los canales de K_{ATP} y una apertura de los canales de calcio transmembranales llevando a una despolarización como consecuencia de la entrada de Ca^{2+} y secreción de insulina. Debido a la secreción en aumento de insulina, las sulfonilureas pueden provocar hipoglucemia [14, 40]. Existen dos generaciones, las sulfonilureas de primera generación incluyen la clorpropamida,

tolazamida y tolbutamina, caracterizadas por un inicio de acción más prolongado, tiempo de vida media más larga y mayor riesgo de hipoglucemia. Mientras que las sulfonilureas de segunda generación incluyen a la glibenclamida, glipizida, glimepirida, glicazida y gliquidona, éstos fármacos tienen menor riesgo de hipoglucemia y un inicio de acción más rápido [37].

2.6.2.4. Tiazolidinedionas

Las tiazolidinedionas son una clase de fármacos dirigidos a la RI, estos fármacos sensibilizan los tejidos para que reaccionen de manera más favorable a la hormona endógena y aumentan la captación de glucosa en tejidos periférico. Ejemplos de las tiazolidinedionas incluyen la rosiglitazona y pioglitazona [14, 41].

El receptor activado por el proliferador de peroxisomas γ (PPAR γ), presente en altas concentraciones de adipocitos, estimula la transcripción de genes que participan en la transmisión de la señal de insulina [40]. Las tiazolidinedionas son agonistas selectivos de los PPAR γ y los pacientes que son tratados con estos fármacos tienden a aumentar de peso. Sin embargo, aunque puede parecer contradictoria la aparición de adiposidad corporal al control de la RI por parte de las tiazolidinedionas, éstas actúan redistribuyendo la grasa a sitios subcutáneos donde no se afecta la acción de la insulina que se ve reforzada por el efecto de las tiazolidinedionas de atraer adipocitos pequeños más sensibles a la hormona [41].

2.6.2.5. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4)

El GLP-1 es una hormona que participa en la producción y actividad de la insulina, cuando se presenta DT2, GLP-1 activo se encuentra en niveles bajos y una respuesta deficiente a una carga de glucosa. La enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) actúa inhibiendo al GLP-1 endógeno [25]. Los inhibidores de la DPP4, también llamados gliptinas son un grupo de fármacos que funcionan inhibiendo la enzima DPP4 provocando un aumento en la concentración de las hormonas incretinas GLP-1 que participa en la homeostasis de glucosa disminuyendo la glucemia. Estos fármacos aumentan la secreción de insulina, inhiben la secreción de glucagón y provocan una mejoría en la función de las células β . Los inhibidores de la DPP4 son sitagliptina, saxagliptina, linagliptina y alogliptina [19, 41, 42].

2.6.2.6. Agonistas péptido similar a glucagón (GLP-1)

Los agonistas de GLP-1 disminuyen la glucosa en sangre aumentando la secreción de insulina, disminuyendo la secreción de glucagón y provocando que el vaciamiento gástrico se produzca de manera más lenta, además de suprimir la producción hepática de glucosa. Los agonistas de GLP-1 se asocian a la pérdida de peso leve pues favorecen un efecto de saciedad. Esta saciedad se asocia a la disminución del vaciamiento gástrico. Otro efecto de los agonistas de GLP-1 es su facilidad para cruzar la barrera hemato-encéfalica para lograr regular el apetito desde el hipotálamo. Por otro lado, los agonistas de GLP-1 han sido asociados a la disminución de presión arterial media y colesterol. Han sido reportados efectos adversos como hipoglucemia, náuseas, diarrea y vómito que son directamente proporcionales a la dosis. La administración de este tipo de fármacos es por vía subcutánea y se pueden dividir en agonistas de acción corta (exenatida), de acción intermedia (liraglutida y lixisenatida) y de acción prolongada (exenatida LAR, dulaglutida, albiglutida y semaglutida) [19, 37, 40, 41].

2.6.2.7. Inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa (SGLT-2)

El SGLT-2 es un complejo transportador presente en el túbulo contorneado proximal en las nefronas. Los inhibidores de SGLT-2 suprimen el transporte de sodio e impulsan la eliminación de glucosa a través de los riñones inhibiendo la absorción de glucosa en túbulos proximales, logrando una disminución en la concentración de glucosa en plasma [19]. El uso de estos fármacos en la terapia ha demostrado una reducción de eventos cardiovasculares y reducción de la progresión de enfermedad renal debido al efecto nefro protector ejercido por los inhibidores de SGLT-2. Además, se asocian a una mejora con respecto al peso corporal en pacientes con insulina, mostrando una especie de equilibrio donde la insulina se asocia al aumento del peso. Incluso, la reducción del peso corporal contribuye a la reducción de la presión sistólica debido a la diuresis osmótica. Sin embargo, los inhibidores de SGLT-2 han sido asociados a eventos adversos entre los que destacan cetoacidosis diabética, infecciones genitourinarias, cáncer de vejiga, fracturas óseas y amputaciones de extremidades inferiores. Los inhibidores de SGLT-2 son también

conocidos como glifozinas, ejemplos de los estos son canaglifozina, dapaglifozina y empaglifozina [41-43].

2.6.2.8. Inhibidores de la α -glucosidasa

Los inhibidores de la α -glucosidasa actúan inhibiendo la absorción de carbohidratos, los picos de glucosa postprandial y los niveles de insulina postprandial. Ejemplos de estos inhibidores son la acarbosa y miglitol [25]. Actúan sobre la enzima α -glucosidasa que se encuentra localizada en el borde de cepillo del intestino proximal metabolizando disacáridos y complejos de carbohidratos. Cuando se inhibe la enzima, el resultado es un retraso en la absorción de glucosa. Una ventaja de este tratamiento es que no se presenta ganancia de peso o hipoglucemia asociada a la medicación [42]. Los efectos adversos que presenta el tratamiento incluyen flatulencias, diarrea y dolor abdominal [44].

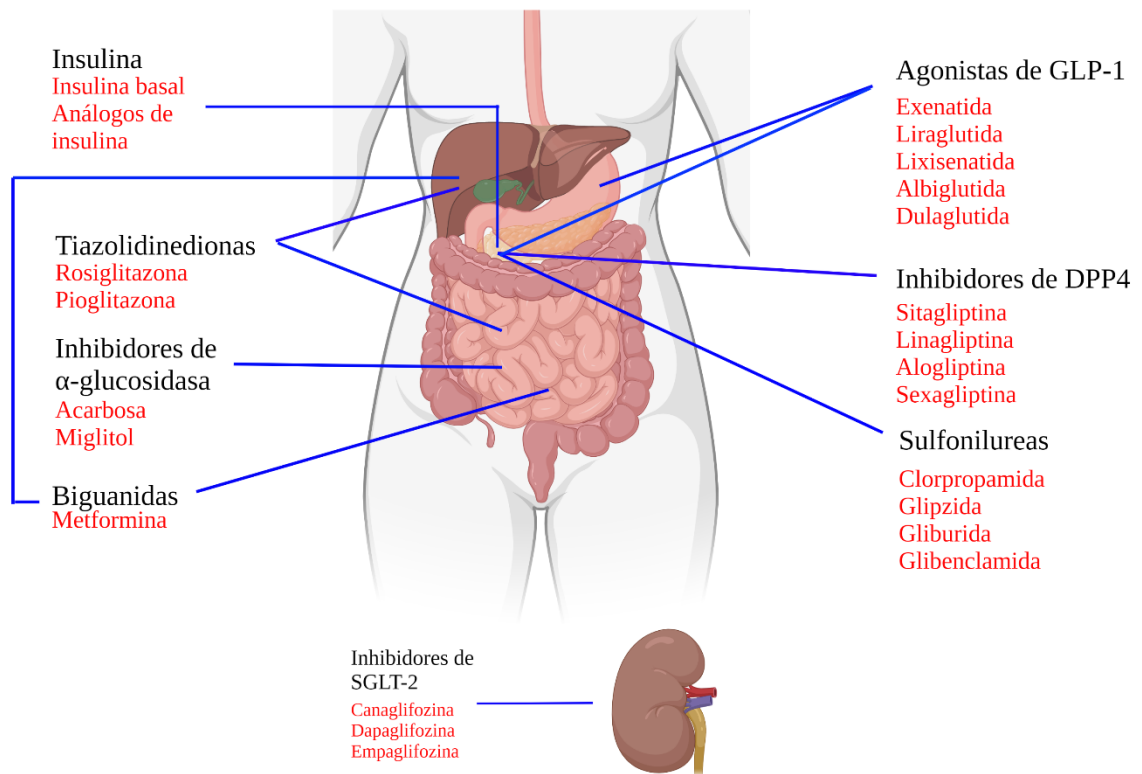


Figura 19. Tratamiento farmacológico para diabetes mellitus y el principal órgano o tejido donde ejercen su acción.

2.6.2.9. Terapia combinada

La terapia combinada es utilizada cuando una monoterapia no ha sido suficiente para lograr el control de glucemia en sangre.

La combinación de fármacos anti hiperglucémicos puede ser dividida en dos generaciones: la primera generación se trata de mezclas de diferentes isoformas de insulinas que difieren en la forma de preparación, duración del efecto terapéutico o la concentración; la segunda generación consiste en fármacos que se administran por vía oral y en la mayoría de los casos son fármacos combinados con metformina. Existe una combinación triple aprobada en 2019 que involucra metformina, saxagliptina y dapaglifozina y en 2020 fue aprobado el uso de metformina, linagliptina y empaglifozina [28].

Ejemplos de estas combinaciones son las insulinas pandriales con insulinas basales para el control de glucosa después de la ingesta de alimentos y antes de la misma, respectivamente, estas son insulina NPH 70/30 y NPH Lispro protamina 75/25 (Mix 25). Generalmente, los inhibidores de SGLT2 se prescriben en combinación con metformina o inhibidores de DPP4. Otras combinaciones pueden darse entre metformina o tiazolidinedionas con insulina o insulina basal con agonistas de receptores de GLP-1 como insulina glargina/lixisenatida e insulina degludec/liraglutida [37].

2.7. Insulina degludec/liraglutida y metformina/glibenclamida

Insulina degludec/liraglutida y metformina/glibenclamida son dos medicamentos utilizados en el tratamiento de DT2 que difieren en su naturaleza química, el primero se trata de un biotecnológico mientras que el segundo es un farmoquímico.

El artículo 81 del Reglamento de Insumos para la Salud (RIS) define como medicamento biotecnológico a “toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas”.

La importancia de la comparación entre insulina degludec/liraglutida y metformina/glibenclamida radica en su inserción dentro del mercado nacional y su aprobación por parte de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) para su uso en pacientes con DT2 con el fin de lograr un control glucémico. Insulina delgudec/liraglutida, al ser un medicamento biotecnológico despierta el interés ya que su uso impacta tanto en la economía como en los beneficios que aporta, y por tal razón es comparada con metformina/glibenclamida, un medicamento comúnmente prescrito y que su impacto económico es menor que el impacto del biotecnológico. Sin embargo, la elección de uno u otro debe ser analizado correctamente tomando en consideración los aspectos farmacológicos tales como las reacciones adversas, las interacciones, farmacocinética, farmacodinamia, además de los aspectos económicos tanto del paciente como del sector salud.

2.7.1. Interacción de fármacos

La estrategia de combinar en una sola forma farmacéutica, fármacos con mecanismo de acción complementario busca conseguir la mejor opción terapéutica para los pacientes con diabetes logrando el objetivo principal: control glucémico.

En el caso del biofármaco, la combinación de una insulina basal con un agonista del receptor de GLP-1 tiene la capacidad de mitigar algunos efectos adversos asociados a insulinas como lo son la hipoglucemia y ganancia de peso. La administración de liraglutida en monoterapia tiene como reacción adversa la aparición de náuseas que es mitigada con la combinación de insulina delgudec/liraglutida y ofrece una disminución de HbA1c en pacientes con rangos mayores a 7-8% [45].

La combinación de metformina/glibenclamida ofrece un mecanismo complementario donde la capacidad de metformina de reducir la secreción de glucosa y la capacidad de las sulfonilureas de liberar insulina favorecen el control glucémico en los pacientes brindando una mejor reducción de glucosa en plasma durante el ayuno y postprandial comparado con la monoterapia de cada fármaco [46].

2.8. Farmacoeconomía

La farmacoeconomía puede entenderse como sinónimo de evaluación económica de medicamentos, la cual es dirigida al análisis comparativo de las acciones en términos de costo-beneficio sobre los recursos y efectos en la salud, es decir, la eficiencia entre los recursos utilizados y los resultados obtenidos de una tecnología sanitaria respecto de otra. La eficiencia es la que busca maximizar los beneficios con el uso de los recursos económicos que disponemos. Para hacer la mejor elección y utilización de los medicamentos es prescindible considerar aspectos de costos, eficacia y seguridad, lo que hace a la farmacoeconomía útil dentro del uso racional de los medicamentos [47, 48].

Para llevar a cabo la evaluación económica y estimar que es económicamente eficiente respecto de otra se involucran dos parámetros, el primero son todos los recursos empleados y el segundo se refiere a los beneficios a obtener [48].

3. Objetivo general

Comparar el medicamento biotecnológico degludec/liraglutida con el farmoquímico metformina/glibenclamida para el tratamiento de la DT2.

3.1. Objetivos particulares

- Describir el medicamento biotecnológico degludec/liraglutida.
- Explicar el medicamento farmoquímico metformina/glibenclamida.
- Analizar las ventajas y desventajas farmacológicas del tratamiento con insulina degludec/liraglutida y metformina/glibenclamida.
- Realizar un análisis farmacoeconómicos del farmoquímico y del biofármaco.
- Investigar sobre la prevención del desarrollo de diabetes.

4. Resultados

4.1. Monografías

4.1.1. Insulina degludec/liraglutida

4.1.1.1. Descripción

Insulina degludec/liraglutida es una combinación entre insulina basal degludec U100 y un agonista del receptor similar al glucagón (GLP-1), liraglutida. Es utilizada como tratamiento para DT2 en pacientes con niveles altos de hemoglobina glucosilada (HbA1c) (>86 mmol/mol (10%) y/o 22 mmol/mol (2.0%) por encima del objetivo o pacientes no controlados adecuadamente con terapias orales [49]. Ha sido desarrollada tomando como ventaja los efectos combinados de insulina degludec y liraglutida en el control glucémico a través de su mecanismo de acción [50].

El uso de terapias combinadas, como es el caso de insulina degludec/liraglutida ha demostrado tener una eficacia con respecto al control glucémico similar a la administración de insulinas de acción rápida previa o posteriormente a la ingesta de alimentos, pero sin ocasionar hipoglucemia [51, 52]. Por lo tanto, el biofármaco tiene el potencial de optimizar el control glucémico y ofrecer un mejor tratamiento a pacientes con DT2 en riesgo de hipoglucemia o aumento de peso debido al uso de insulinas de acción rápida [52].

5.1.1.1.1. Otros beneficios de insulina degludec/liraglutida

Aunque aún no existen guías que recomienden insulina degludec/liraglutida en pacientes con DT2 y riesgo cardiovascular, el biofármaco ha demostrado que el disminuir HbA1c tiene un mejor impacto en la disminución de riesgo de padecer complicaciones microvasculares [52]. Después del consenso de American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes, se ha recomendado el uso de liraglutida para intensificar la terapia en pacientes en DT2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Sin embargo, los estudios se han realizado con una dosis de 1.8 mg (dosis máxima permitida) y no se ha demostrado si los efectos benéficos se presentan a una dosis menor [52].

4.1.1.2. Estructura y propiedades fisicoquímicas

Insulina degludec es una insulina humana modificada [53] cuyo propósito es formar un complejo soluble después de la inyección subcutánea que resulte en la liberación lenta desde el depósito de inyección [54]. En este depósito se forman multihexámeros que posteriormente se disociarán en monómeros y serán absorbidos en la circulación [45].

A) Insulina degludec: Proteína de 6103.97 Da. Consiste en dos cadenas polipeptídicas. La cadena A de 21 aminoácidos consiste en dos cadenas alfa hélices cortas formadas por residuos A1-A8 y A13-A19. La cadena B consiste en 29 aminoácidos alrededor de una hélice central (B9-B19) flanqueado por tramos de estructura extendida en ambas terminaciones. Dos puentes de disulfuro (A7-B7 y A20-B19) uniendo las dos cadenas covalentemente. Adicionalmente, tiene una cadena disulfúrica interna de A6-A11. En la posición B29 (Lisina) se encuentra unido un diácido hexadécanoico a través de un conector γ -L-glutamil [54].

Estructura (Figura 20):

>A Chain

GIVEQCCTSICSLYQLENYCN

>B Chain

FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPK [55].

Después de su inyección, liraglutida forma heptámeros que facilitan la absorción retrasada [45].

B) Liraglutida: Proteína de 3751.2 Da Por su parte, liraglutida se trata de un polipéptido análogo de GLP-1 humano que ha sido modificado y que corresponde a un 97% de homología. En su estructura proteína se sustituye una arginina por lisina en la posición 34 y se adiciona una cadena C16 de ácido graso en la lisina, ácido graso soluble acetilado que tiene la capacidad de unirse con gran afinidad a los receptores para GLP-1 de manera no covalente con la albúmina debido a la cadena acilo de la posición 16 impidiendo el acceso de DPP-4 a la molécula [45, 56].

Estructura (Figura 20):

>Liraglutide Sequence (gamma-E-palmitoyl at E21)

HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEEFIAWLVRGRG

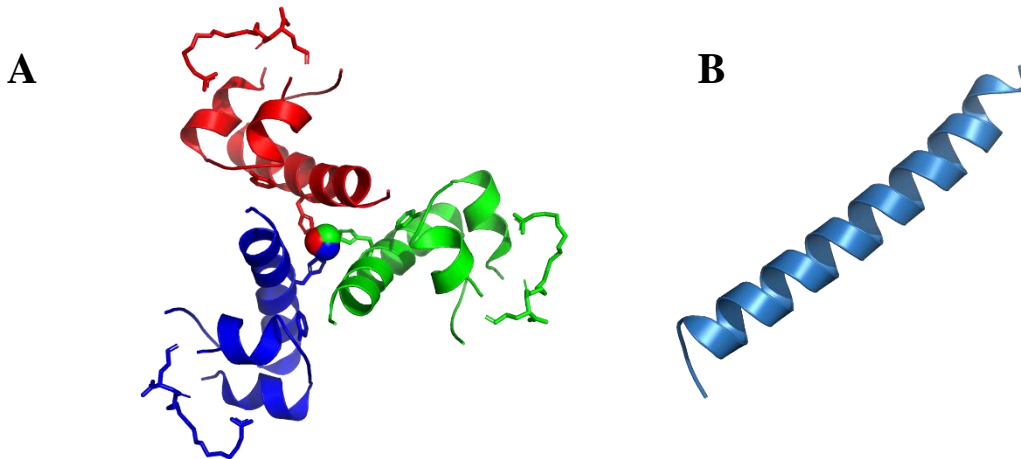


Figura 20. Estructura de insulina degludec (A)/liraglutida (B)

4.1.1.3. Mecanismo de acción

Insulina degludec es una insulina basal que estimula la captación de glucosa en sangre periférica e inhibe la gluconeogénesis hepática, lipólisis y proteólisis [57].

Liraglutida es un agonista del receptor GLP-1 que inhibe la secreción de glucagón, aumenta la liberación de insulina dependiente de glucosa y disminuye el vaciamiento gástrico [57].

La combinación de ambos posee un mecanismo de acción complementario brindando un descenso sostenido de GPA y GPP logrando mejorar el control glucémico [58].

4.1.1.4. Farmacodinamia

La insulina degludec realiza una unión específica al receptor de insulina en la subunidad α , estimulando la actividad de tirosina cinasa sobre la subunidad β del mismo receptor. El receptor se autofosforila y provoca una fosforilación de sustrato intercelulares con el sustrato de receptor de insulina, esto provoca una activación de la señalización de moléculas de PI3K y Akt, donde Akt se encarga de la regulación de la actividad de GLUT-4 y PKC [55]. Por su parte, liraglutida es un

agonista de GLP-1 de acción prolongada que actúa uniéndose al receptor agonista de GLP-1 (GLP-1RA) imitando la acción de GLP-1 suprimiendo la secreción de glucagón endógeno y promoviendo la liberación de insulina endógena, terminando en una mejoría de la respuesta de las células β [52]. Cuando liraglutida se une a GLP-1RA se incrementa el cAMP y se estimula la liberación de glucosa dependiente de insulina, se inhibe la liberación de insulina dependiente de glucagón y se disminuye el vaciamiento gástrico como control de glucosa en sangre (Figura 21) [52, 59].

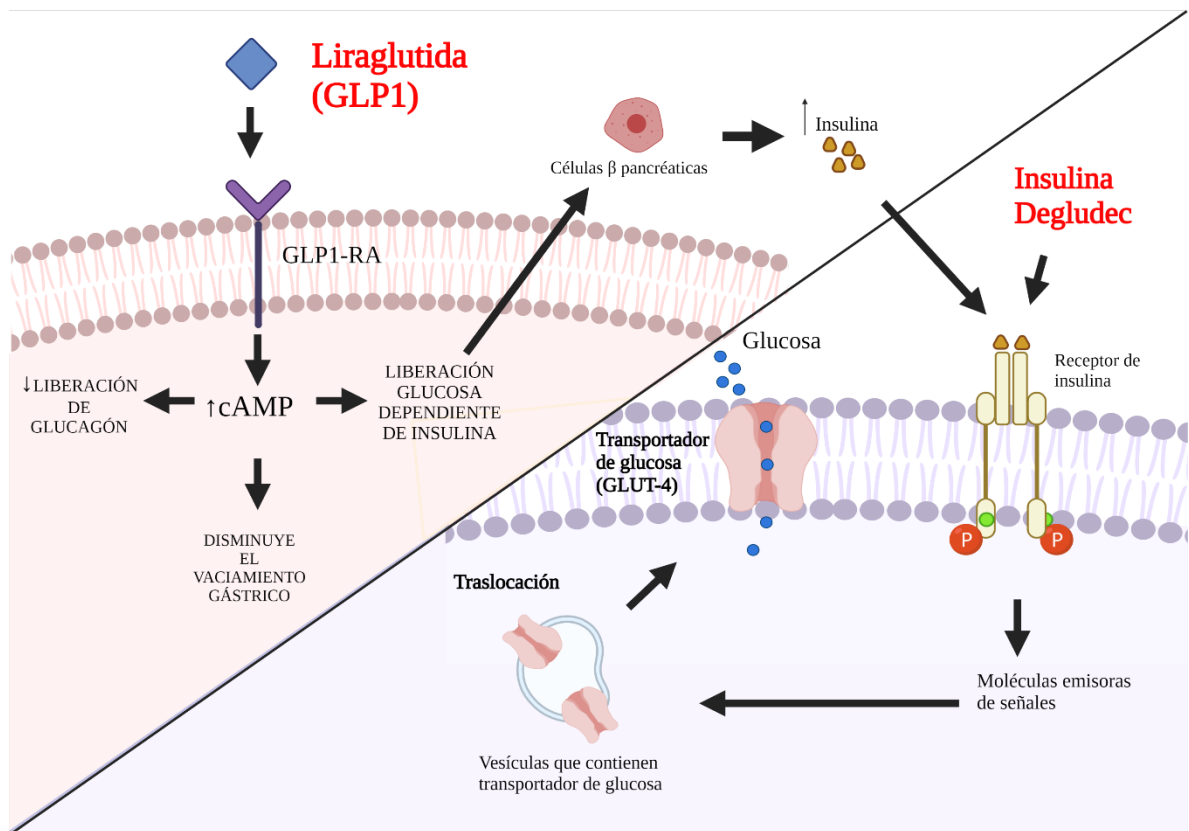


Figura 21. Farmacodinamia de insulina Degludec/Liraglutida

4.1.1.5. Farmacocinética

Insulina degludec, al ser inyectada forma depósitos subcutáneos de múltiples hexámeros que se disocian posteriormente a monómeros [52]. La farmacocinética al administrar de manera conjunta insulina degludec con liraglutida no presentó afectaciones clínicamente relevantes. Únicamente se observó una pequeña disminución en la concentración de liraglutida [60].

Insulina degludec

- Absorción. Área bajo la curva (ABC_{0-24h})= 113 h*nmol/L, ($C_{máx}$)= 5196 pmol/L [60].
- Distribución. Unión a proteínas plasmáticas en más del 99% [60].
- Metabolismo: Degradación similar a insulina humana, formando metabolitos que son inactivados [60].
- Eliminación: Tiempo de vida media aproximadamente de 25 horas [60].

Liraglutida

- Absorción. Área bajo la curva (ABC_{0-24h})=1227 h*ng/mL, ($C_{máx}$)= 55 ng/mL [60]. Alcanza la concentración máxima a las 8-12 horas después de su administración [52].
- Distribución. Unión a proteínas plasmáticas en más del 98% [60].
- Metabolismo. Por vía endógena de manera similar a proteínas grandes sin un órgano específico como ruta principal de eliminación [60]. Es metabolizada por la enzima DPP-4 y la endopeptidasa neutra a una velocidad más lenta que GLP-1 natural [52].
- Eliminación. El tiempo de vida media es aproximadamente de 13 horas [60].

4.1.1.6. Farmacocinética y farmacodinamia en poblaciones específicas

La edad, el sexo y el origen étnico no presentaron efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de insulina degludec/liraglutida.

No hay diferencia farmacocinética de insulina degludec en pacientes sanos y pacientes con insuficiencia renal. La exposición de liraglutida se encuentra disminuida en pacientes con insuficiencia renal leve (33%, CrCl 50-80 mL/min),

moderada (14% 30-50 mL/min), grave (27%, CrCl <30 mL/min) y en etapa terminal (26%) con necesidad de diálisis.

Insulina degludec no presenta diferencia en la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática. La exposición de liraglutida disminuyó un 13-23% en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada [61].

4.1.1.7. Insuficiencia hepática y renal

Para el uso de insulina degludec/liraglutida en pacientes con insuficiencia hepática o renal leve o moderada se debe tener en consideración un control glucémico y un ajuste de dosis individual. No prescribir insulina degludec/liraglutida en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal o insuficiencia hepática grave [61]. Se ha observado que los agonistas del receptor de GLP-1 pueden causar lesión renal o empeoramiento de una falla renal crónica [60].

4.1.1.8. Edad

No existe una recomendación de uso específica en población pediátrica. Insulina degludec/liraglutida puede ser utilizada en pacientes con edad mayor o igual a 65 años con un control intensificado de glucemia y un ajuste de dosis individual [61].

4.1.1.9. Interacciones con otros fármacos

Liraglutida muestra retrasar el vaciamiento gástrico y reducir la velocidad de absorción de medicamentos orales [60]. El uso conjunto con pramlintida puede resultar en un riesgo de hipoglicemia [57]. Insulina degludec debe evitarse en uso conjunto con macimorelin y etanol [62].

4.1.1.10. Medicamentos alternativos

Insulina glargina/lixisenatida [60].

Análogos de GLP-1: delaglutida, exenatida de acción prolongada, exentida, sernaglutida

4.1.1.11. Almacenamiento y vida de anaquel

Previo a la apertura del medicamento, conservar a una temperatura de entre 2 y 8° C. No congelar y mantener protegido de la luz. Después de abrir el producto,

conservar a una temperatura máxima de 30°C o en refrigeración de entre 2 y 8°C. No congelar y mantener protegido de la luz [61].

4.1.1.12. Contraindicaciones

No utilizar en pacientes con hipersensibilidad a insulina degludec, liraglutida o algún componente de la formulación [60]. Insulina degludec/liraglutida se encuentra contraindicada en pacientes con historial personal o familiar de carcinoma medular tiroidea o pacientes con síndrome de neoplasia múltiple tipo 2 [60].

4.1.1.13. Restricciones durante el embarazo y lactancia

Insulina degludec/liraglutida durante el embarazo debe ser utilizada únicamente si el beneficio potencial justifica al potencial riesgo del feto [60]. No existen datos sobre la presencia de liraglutida o insulina degludec en leche materna o efectos lactantes. Insulina degludec y liraglutida si se presentaron en leche materna de ratas lactantes [60].

4.1.1.14. Reacciones adversas

Las reacciones adversas comúnmente asociadas con insulina degludec/liraglutida incluyen nasofaringitis (9.6%), dolor de cabeza (9.1%), náuseas (7.8%), diarrea (7.5%), aumento de lipasa (6.7%) y aumento de infecciones respiratorias (5.7%) [60]. Puede ocurrir hipoglucemia sintomática severa en 0.05% de los pacientes. Otras reacciones adversas incluyen reacciones en el tracto gastrointestinal (vómito, constipación, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, flatulencias, reflujo gastroesofágico, distensión abdominal, disminución del apetito), colelitiasis, colecistitis, lipodistrofia en sitio de inyección, edema periférico y ganancia de peso [60].

Cuando los pacientes no logran control glucémico con insulina degludec/liraglutida, se recomienda utilizar otra terapia debido al posible desarrollo de anticuerpos contra alguno de los componentes del biofármaco [60].

4.1.1.15. Modo de administración

Insulina degludec/liraglutida es administrada por vía subcutánea en el muslo, en la parte superior del brazo o en el abdomen. Se debe rotar el sitio de inyección.

No debe administrarse por vía intravenosa, intramuscular o por bolo intravenoso [60]. Se administra a cualquier hora del día, de preferencia a la misma hora [61]. Cuando previamente se llevó un tratamiento con insulina basal o agonistas del receptor de GLP-1, la dosis inicial de la terapia combinada es de 16 unidades de insulina degludec/ 0.58 mg de liraglutida una vez al día [60]. Se puede realizar un ajuste de dos unidades más o menos una o dos veces a la semana según la respuesta y la meta glucémica que se requiera [57].

En pacientes que no han llevado un tratamiento previo con insulina basal o agonistas del receptor de GLP-1, la dosis inicial de insulina degludec es de 10 unidades y 0.36 mg de liraglutida una vez al día, con un posible aumento o disminución de dos unidades una vez a la semana según se requiera para alcanzar la meta glucémica [57]. Para tratamientos de reinicio, si han pasado más de tres días desde la última dosis, empezar con la dosis de inicio [57]. La dosis máxima diaria para administrar es de 50 unidades de insulina degludec y 1.8 mg de liraglutida [60].

4.1.1.16. Advertencias y precauciones

- Considerar otro tipo de terapia en pacientes con pancreatitis.
- No combinar con otros productos con el mismo u otro agonista de GLP-1.
- Considerar ajuste de dosis en pacientes con daños renales. Liraglutida debe ser utilizada con precaución en pacientes con daño en la función renal por el riesgo de lesión aguda.
- Llevar un monitoreo de glucosa en sangre en cada cambio de dosis.
- Se recomienda un monitoreo de niveles de potasio en pacientes con riesgo de hipocalcemia [60].

4.1.2. Metformina / glibenclamida

4.1.2.1. Descripción

La metformina es un agente antidiabético oral que pertenece a las biguanidas. Se trata del tratamiento de primera línea de elección para pacientes con DT2, es un fármaco anti hiperglucémico que mejora la tolerancia a la glucosa [63, 64]. Metformina es el tratamiento de elección para pacientes embarazadas con DT2, diabetes gestacional y síndrome de ovario poliquístico (SOP); ha demostrado un efecto reductor en el peso corporal en presencia de SOP [65].

Por su lado, la glibenclamida es un fármaco que pertenece a las sulfonilureas de segunda generación que estimulan la secreción de insulina desde las células β [64, 66].

La combinación de ambos es utilizada, de igual forma, para el tratamiento de DT2. El tratamiento se encuentra disponible en forma de tabletas que contiene ambos principios activos [64].

5.1.2.1.1. Otros beneficios de metformina/glibenclamida

Metformina ha demostrado actuar sobre la microbiota intestinal que participa en el desarrollo de enfermedades metabólicas como es el caso de la DT2 y el metabolismo de ácidos biliares. La microbiota intestinal tiene influencia en el metabolismo actuando directamente en la modulación de metabolitos que incluyen la endotoxina LPS, ácidos biliares, N- óxido de trimetilamina (TMAO) y ácidos grasos de cadena corta. Después de una administración en un periodo corto de metformina, la cantidad de *Bacteroides fragilis* en el intestino disminuye lo que dirige a un incremento de los niveles del ácido glicoursodexoicoico e influye en la supresión del receptor farnesoide X (FXR) en intestino que mejora la tolerancia a glucosa [67].

Por otro lado, metformina ha demostrado propiedades contra algunos tipos de cáncer entre los que se incluyen cáncer de mama, de hígado, hueso, páncreas, endometrio, cáncer colorrectal y riñón. El mecanismo propuesto de la metformina en el cáncer se debe a la regulación directa o indirecta del metabolismo celular, el efecto directo es mediado por las vías dependiente e independiente de AMPK. El

efecto indirecto de metformina en cáncer se debe a que el fármaco tiene la capacidad de regular la angiogénesis, tumores asociados a macrófagos y la inmunosupresión modificando el microambiente. Adicionalmente, al ser un fármaco antidiabético que disminuye los niveles de glucosa en plasma, metformina puede inhibir la proliferación y supervivencia celular [65].

Metformina ha demostrado un efecto débil pero importante en la pérdida de peso en pacientes no diabéticos, estos efectos antidiabéticos son ejercidos a través de la biogénesis mitocondrial, disminución del consumo de ácidos grasos y la estimulación de termogénesis. La capacidad del fármaco de incrementar el metabolismo de glucosa contribuye a la atenuación de la obesidad [65].

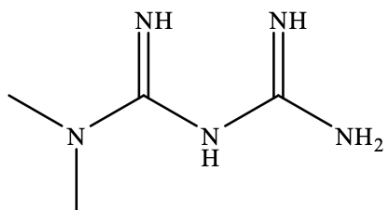
Otro beneficio de metformina está relacionado con la hiperglucemia que induce a estrés oxidativo llevando a la disfunción de lipoproteínas y endotelio; incrementando el riesgo cardiovascular. Metformina actúa mejorando los niveles de estrés oxidativo endotelial y atenuando la inflamación inducida por hiperglucemia disminuyendo el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular. Adicionalmente, metformina tiene la capacidad de mejorar el estado de energía del miocardio a través de una modificación a nivel metabólico de lípidos y glucosa por la vía de AMPK [65].

4.1.2.2. Estructura y propiedades fisicoquímicas

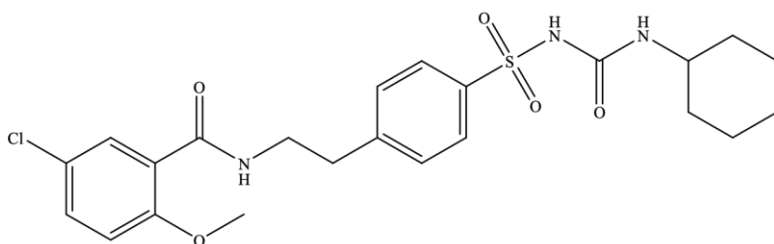
Metformina es un compuesto dimetilbiguanida (Figura 22) modificada para evitar los efectos adversos de los compuestos de guanidina derivados de *Galena officinalis*. Es sintetizada a partir de dicianoamida y cloruro de dimetil amonio a través de una reacción ciano de adición simple [68]. Tiene una alta solubilidad en agua y una baja permeabilidad, es clasificada como clase 3 de acuerdo con *The Biopharmaceutics Classification System* (BCS) [64]. Se trata de un compuesto anfótero con un pKa de entre 2.8 y 11.5 [46].

Glibenclamida (Figura 22) presenta una baja solubilidad en agua y alta permeabilidad por lo que pertenece a los fármacos de clase 2 dentro de BCS [64]. El valor de pka que presenta es de 4.32 [46]. Se trata de una N-sulfonilurea

perteneciente a las acetohexamidas que han sido modificadas en el grupo acetil, siendo este reemplazado por el grupo 2-(5-cloro-2-metoxibenzamido) etil [69].



Metformina



Glibenclamida

Figura 22. Estructura química de la metformina y glibenclamida.

4.1.2.3. Mecanismo de acción

Metformina ejerce su acción incrementando la actividad de AMPK hepática, disminuyendo la gluconeogénesis y lipogénesis hepática [56].

Las sulfonilureas son fármacos que estimulan la liberación de insulina por parte las células β pancreáticas [56].

4.1.2.4. Farmacodinamia

Metformina reduce la producción de glucosa actuando directamente en los hepatocitos para reducir la gluconeogénesis a través de la inhibición de la actividad del complejo mitocondrial I que resulta importante durante el transporte de electrones en la cadena respiratoria mitocondrial reduciendo la producción de ATP intracelular y aumento en la producción de ADP intracelular [67, 68]. Como consecuencia, los niveles de AMP incrementan y activan el AMPK (Figura 22) [65]. El mecanismo completo de metformina no ha sido del todo claro pero el fármaco ha

demostrado actuar en el lumen intestinal a través de distintos mecanismos [70]. Además de evitar la producción de glucosa en hígado, metformina interviene en la disminución de los niveles de glucosa incrementando la expresión génica del transportador de glucosa 4 (GLUT-4) y la absorción de glucosa intestinal. Incluso participa en la estimulación de liberación de GLP-1 que mejora la secreción de insulina y disminuye los niveles de glucosa en plasma [65].

Glibenclamida, por su parte, se une a los receptores específicos de sulfonilureas (SUR1) encontrados en la superficie de las células β con una mayor afinidad comparadas con otras sulfonilureas como tolbutamida. Cuando el fármaco se une a los receptores, estos presentan actividad y provocan el cierre de los canales de K^+ y la consecuente despolarización de la membrana. A continuación, los canales de Ca^{2+} se abren permitiendo su entrada a la célula, el Ca^{2+} forma una unión con la proteína calmodulina en los gránulos secretores de insulina provocando una translocación de gránulos secretores de insulina a la superficie de la célula (Figura 23) [56, 66].

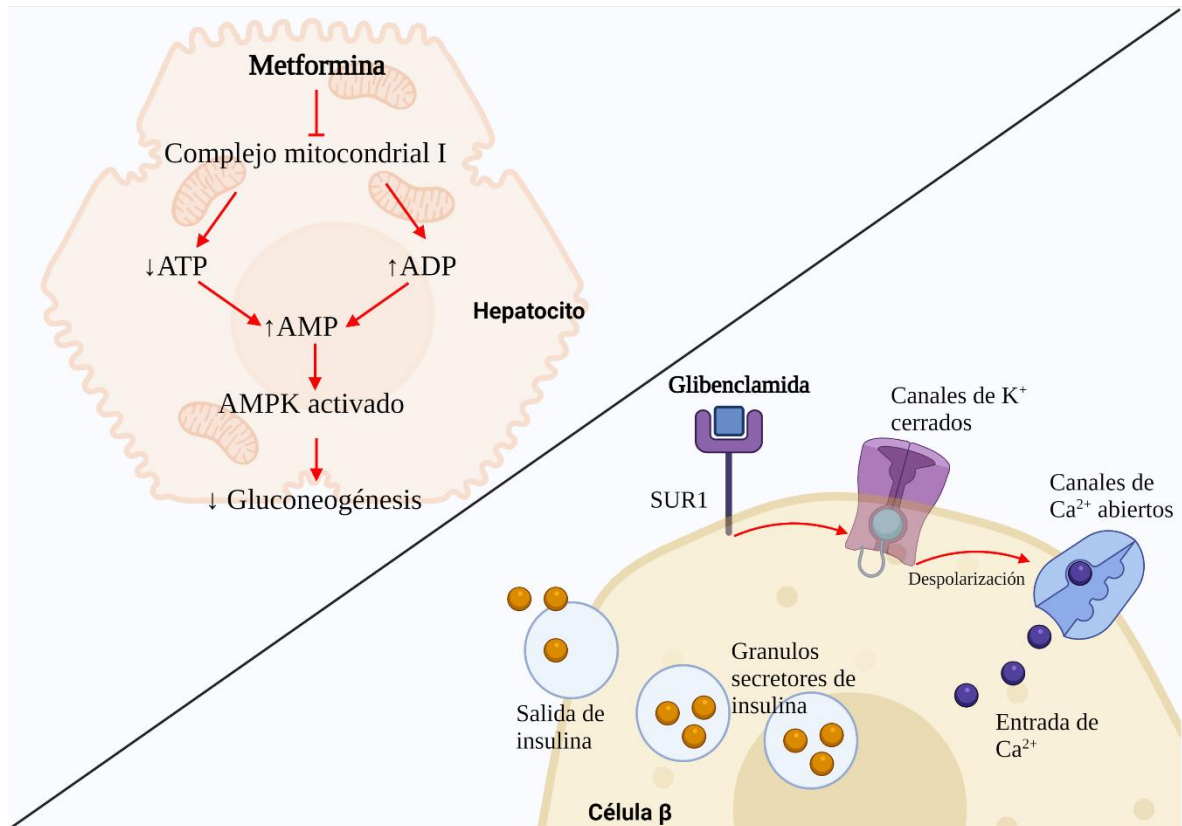


Figura 23. Mecanismo de disminución de gluconeogénesis hepática de metformina y mecanismo de liberación de insulina de glibenclamida.

4.1.2.5. Farmacocinética

Metformina

- Absorción: La mayor absorción de metformina es en el intestino delgado proximal con una biodisponibilidad relativamente baja de entre 50 y 60%. [68]. La absorción es completada, aparentemente, después de 6 horas de su administración [46].
- Distribución: Muestra una distribución rápida y no se observa una unión a proteína en plasma [46]. Volumen de distribución: 650L [71]
- Metabolismo: No se metaboliza en hígado. Sustrato de transportador 1 de catión orgánico (OCT1).
- Eliminación: Metformina se elimina por vía renal (90%) debido a sus altos niveles hidrofílicos [46]. Tiempo de vida media: 6 horas [71].

Glibenclamida

- **Absorción:** Absorción en el tracto gastrointestinal con un pico de concentración plasmática de entre 2 y 4 horas a menos del 5% del valor del pico [46].
- **Distribución:** Unión a proteínas plasmáticas [46].
- **Metabolismo:** Se metaboliza casi por completo en el hígado a metabolitos menos activos [46, 71].
- **Eliminación:** Tiempo de vida media de entre 2 y 5 horas después de la administración oral. En pacientes diabéticos puede existir una vida media de entre 8-10 horas. Cerca del 50% de la dosis es excretada en orina y 50% vía biliar [46].

4.1.2.6. Insuficiencia hepática y renal

No debe utilizarse en pacientes que presenten daños renales o hepáticos debido al efecto adverso que presenta glibenclamida sobre la hipoglucemia [56].

4.1.2.7. Edad

En pacientes geriátricos, el uso de glibenclamida puede resultar un riesgo de hipoglucemia aún en dosis pequeñas [56].

4.1.2.8. Interacciones con otros fármacos

El uso de glibenclamida se ve alterado con el fármaco bosentan debido a que cada uno disminuye los niveles del otro incrementando el metabolismo. Su coadministración incrementa el riesgo de elevaciones enzimáticas en el hígado [71]. Otros fármacos que participan en la interacción catalogada como seria con metformina/glibenclamida son: ácido aminolevulinico, darolutamida, eluxadolina, etanol, fluvastatina, ioversol, ivosidenib, lasmiditan, lonafarnib, lumacaftor/ivacaftor y metil aminolevulinato [71].

4.1.2.9. Medicamentos alternativos

Combinaciones de fármacos con metformina como los inhibidores de SGLT2 (Canaglifozina, dapaglifozina, empaglifozina) o inhibidores de DPP4 (Sitagliptina, linagliptina, alogliptina, sexagliptina).

4.1.2.10. Almacenamiento y vida de anaquel

Almacenar a $\leq 25^{\circ}\text{C}$. Proteger de la luz [72].

4.1.2.11. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a glibenclamida o metformina. Falla cardíaca congestiva, acidosis metabólica, cetoacidosis diabética, coadministración con bosentan ya que puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad y evitar en presencia de daño renal severo [71].

4.1.2.12. Restricciones durante el embarazo y lactancia

No se han identificado riesgos asociados a glibenclamida durante el embarazo, sin embargo, las sulfonilureas son capaces de cruzar la placenta y han sido asociadas a reacciones adversas neonatales como hipoglucemia [71]. No se han reportado estudios que asocien la metformina con riesgos durante el embarazo y el nacimiento, existen riesgos para la madre y el feto asociados con una diabetes mal controlada [71].

4.1.2.13. Reacciones adversas

La seguridad de metformina es controversial porque, aunque es un fármaco utilizado comúnmente durante el embarazo, se ha observado que niños expuestos a metformina pueden tener una mayor prevalencia en obesidad, alto índice de masa corporal (IMC), mayor volumen de grasa abdominal o presión alta. En pacientes que han utilizado metformina más de 10 años, es posible el desarrollo de un riesgo mayor de fallos en células β y resistencia a insulina [65]. Las reacciones adversas reportadas con el uso de la combinación de metformina/glibenclámidas más comunes son hipoglucemia, disturbios del gusto, desordenes gastrointestinales como náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito, dolor de cabeza y mareos. Una reacción poco común es la acidosis láctica [46, 72].

4.1.2.14. Modo de administración

Glibenclamida/metformina se administra por vía oral en presentación de tabletas de 1.25mg/250mg, 2.5mg/500mg y 5mg/500mg.

Como terapia inicial en pacientes con inadecuado control con dieta y ejercicio se recomienda una dosis de 1.25mg/250mg de glibenclamida/metformina por día. Se puede valorar un aumento de la dosis en intervalos de dos semanas en un máximo de 20mg/2000mg por día [71, 73].

Ante un control inadecuado con dieta, ejercicio y una HbA1c mayor del 9% o glucosa plasmática en ayunas mayor a 200mg/dL se recomienda una terapia inicial de 1.25 mg de glibenclamida y 250mg de metformina oral dos veces al día [73].

En pacientes tratados previamente, la dosis recomendada es de 2.5 mg de glibenclamida y 500mg de metformina hasta 5mg de glibenclamida y 500mg de metformina oral dos veces al día con los alimentos. La dosis puede aumentar de 5mg de glibenclamida y 500mg de metformina hasta una dosis máxima de 20mg/2000mg una vez al día [73].

4.1.2.15. Advertencias y precauciones

Usar con precaución en pacientes con riesgo alto de hipoglucemia debido a la edad, debilidad o desnutrición, insuficiencia suprarrenal o pituitaria. Antes de iniciar la terapia es recomendable obtener un estimado de la velocidad de filtración glomerular [71].

Los casos de acidosis láctica asociados a metformina pueden resultar en muerte, hipotermia, hipotensión y bradiarritmias. El comienzo de acidosis láctica se acompaña de malestar, mialgia, dificultad para respirar, somnolencia y dolor abdominal. Si se sospecha de acidosis láctica, discontinuar el uso de metformina/glibenclamida inmediatamente [72].

4.2. Comparación entre insulina degludec/liraglutida y metformina/glibenclamida

Tabla 1. Comparación entre insulina degludec/liraglutida y metformina/glibenclamida

	Insulina degludec/Liraglutida	Metformina/Glibenclamida
Indicaciones terapéuticas	Tratamiento para DT2 en pacientes sin control glucémico. Reduce reacciones adversas.	Tratamiento de DT2.
Estructura	Insulina degludec: estructura similar a insulina humana, remoción de treonina en posición B30 y adición de 16 carbonos unidos a lisina de posición 29 mediante espaciador glutámico. Liraglutida: Análogo de GLP-1 que ha sido modificado por la sustitución de arginina por lisina en posición 34 y unión a cadena C16 en la lisina de posición 26.	Metformina: dimetilbiguanida. Glibenclamida: N-sulfonilurea perteneciente al grupo de las acetohexamidas con la modificación por el grupo 2-(5-cloro-2-metoxibenzamido) etil.
Mecanismo de acción	Insulina degludec estimula la captación de glucosa en sangre e inhibe la gluconeogénesis hepática, lipólisis y proteólisis. Liraglutida es un agonista de GLP-1 inhibidor de secreción de glucagón, estimula la liberación de insulina dependiente de glucosa y disminuye el vaciamiento gástrico.	Metformina disminuye la gluconeogénesis y lipogénesis hepática. Glibenclamida es una sulfonilurea que estimula la liberación de insulina.

Farmacocinética

Insulina degludec

Absorción. $ABC_{0-24h} = 113 \text{ h} \cdot \text{nmol/L}$, $(C_{m\acute{a}x}) = 5196 \text{ pmol/L}$

Distribución. Unión a proteínas plasmáticas > 99%.

Metabolismo: Degradación formando metabolitos que son inactivados.

Eliminación: $T_{1/2} = 25 \text{ h}$.

Liraglutida

Absorción. $ABC_{0-24h} = 1227 \text{ h} \cdot \text{ng/mL}$, $(C_{m\acute{a}x}) = 55 \text{ ng/mL}$.

$C_{m\acute{a}x}$ a las 8-12 h después de su administración.

Distribución. Unión a proteínas plasmáticas en más del 98%.

Metabolismo. Por vía endógena, metabolizada por la enzima DPP-4 y la endopeptidasa neutra a una velocidad < GLP-1 humano.

Eliminación. $T_{1/2} = 13 \text{ h}$ aprox.

Metformina

Absorción: >intestino delgado proximal.

Biodisponibilidad entre 50 y 60%. Completada después de 6 h.

Distribución: Distribución rápida y no unión a proteína plasmática. $V_d: 650L$

Metabolismo: No se metaboliza en hígado. Sustrato de transportador 1 de catión orgánico (OCT1)

Eliminación: Vía renal (90%), $T_{1/2} = 6 \text{ h}$.

Glibenclamida

Absorción: En tracto GI, C_p entre 2 y 4 h <5% del valor del pico.

Distribución: Unión a proteínas plasmáticas.

Metabolismo: En hígado a metabolitos menos activos.

Eliminación: $T_{1/2} = 2-5 \text{ h}$ después de la administración. En pacientes diabéticos $T_{1/2} = 8-10 \text{ horas}$. 50% excretada en orina y 50% vía biliar.

Otros beneficios	Disminuye el riesgo de padecer complicaciones microvasculares.	Metformina actúa sobre microbiota intestinal, propiedades anticancerígenas, pérdida de peso y mejora niveles de estrés oxidativo.
Insuficiencia renal o hepática	En ambos casos, considerar un control glucémico y ajuste de dosis. No prescribir en enfermedad renal terminal o insuficiencia hepática grave.	No utilizar en pacientes con daño renal o hepático.
Raza, edad, sexo	No efectos relevantes sobre farmacocinética. La exposición de liraglutida se ve disminuida en insuficiencia renal y hepática.	Pacientes geriátricos corren el riesgo de presentar hipoglucemia.
Interacciones farmacológicas	Etanol, macimorelin y pramlintida.	Glibenclamida presenta interacción con bosentan
Medicamentos alternativos	Insulina glargina/lixisenatida, análogos de GLP-1.	Combinación e inhibidores de SGLT2 (Canaglifozina, dapaglifozina, empaglifozina) o inhibidores de DPP4 (Sitagliptina, linagliptina, alogliptina, sexagliptina) con metformina.
Almacenamiento	Temperatura de 2-8°C. No congelar, mantener protegido de la luz.	≤25° C. Proteger de la luz.
Contraindicaciones	Historial personal o familiar de carcinoma medular tiroidea o síndrome de neoplasia múltiple tipo 2.	Falla cardíaca congestiva, acidosis metabólica, cetoacidosis diabética, coadministración con bosentan.

Embarazo y lactancia	No existen datos de la presencia de insulina degludec/liraglutida en leche materna.	Sulfonilureas cruzan placenta y se asocian a reacciones adversas neonatales. Metformina se asocia a riesgos en la madre o al feto referentes a una DM mal controlada.
Reacciones adversas	Nasofaringitis, dolor de cabeza, náuseas, diarrea, aumento de lipasa, aumentos de infecciones respiratorias e hipoglucemia.	Hipoglucemia, disturbios del gusto, desordenes gastrointestinales, dolor de cabeza, mareos y acidosis láctica
Administración	Vía subcutánea. Dosis máxima diaria de 50 unidades de insulina degludec y 1.8 mg de liraglutida.	Vía oral. Dosis máxima de 20 mg/2000 mg por día.
Advertencias y precauciones	Considerar otra terapia en pacientes con pancreatitis, no combinar con otros agonistas de GLP-1, ajuste de dosis en daños renales, monitoreo de glucosa en sangre y potasio (en pacientes con riesgo de hipocalcemia).	Utilizar con precaución en pacientes con riesgo de hipoglucemia. Obtener estimado de velocidad de filtración glomerular antes de iniciar terapia. Los casos de acidosis láctica asociados a metformina pueden resultar en muerte.

4.3. Farmacoeconomía

Tomando en cuenta que la terapia para la DT2 no controlada puede resultar en problemas cardiovasculares, el uso de una combinación de insulina basal con un agonista de GLP-1 puede resultar una mejora tanto clínica como económica [51].

La comparación entre insulina de acción rápida contra insulina degludec/liraglutida demostró un costo-beneficio en pacientes con DT2 no controlada con insulina basal [50].

El beneficio clínico encontrado en insulina degludec/liraglutida consiste en una mayor reducción de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y pérdida de peso corporal comparada con el uso de insulina glargina/lixisenatida [74].

La Tabla 2 muestra la comparación del precio de insulina degludec/liraglutida con respecto a la insulina glargina/lixisenatida, principal medicamento alternativo, de venta en de cadena del país.

Tabla 2. Comparación de precios entre insulina deglude/liraglutida e insulina glargina/lixisenatida

	Precio	Farmacia	
Insulina degludec/liraglutida (Xultophy, 100 unidades/mL+3.6mg/mL)	\$1111.00	Farmacia San Pablo*	1 jeringa prellenada de 3 mL
Insulina glargina/lixisenatida (Soliqua, 100 unidades +33mcg/mL)	\$961.50	Farmacia San Pablo*	1 pluma prellenada con 3 mL
Insulina degludec/liraglutida (Xultophy, 100 Unidades/mL+3.6mg/mL)	\$1,032.00	Farmacias del ahorro*	1 jeringa prellenada de 3 mL

Insulina glargina/lixisenatida (Soliqua, 100 Unidades, 33mcg/mL)	\$952.00	Farmacias del ahorro*	1 pluma precargada con 3mL
Insulina degludec/Liraglutida (Xultophy, 100 unidades/mL+3.6 mg/mL)	\$1079.00	Walmart*	1 pluma prellenada con 3 mL
Insulina glargina/lixisenatida (Soliqua, 100 unidades, 33 mcg/mL)	\$1005.00	Walmart*	1 pluma precargada con 3mL
Insulina degludec/Liraglutida (Xultophy, 100 unidades/mL+3.6mg/mL)	\$1027.95	Farmacias Especializadas*	1 pluma precargada con 3mL
Insulina glargina/Lixisenatida (Soliqua, 100 unidades, 33 mcg/mL)	\$1038.72	Farmacias especializadas*	1 pluma prellenada 3mL

*Precios recuperados el día 12 de julio del 2022

Por otro lado, se puede optar por el uso de la combinación de metformina/glibenclamida en pacientes no controlados. En la tabla 3 se muestra una comparación de precios de diferentes presentaciones de metformina/glibenclamida de venta en México.

Tabla 3. Comparación de precios genérico y patente de metformina/glibenclamida en presentación de 60 tabletas de 500mg/5mg en farmacias de cadena del país.

	Precio	Farmacia	
Metformina/glibenclamida (500mg/5mg) (glucovance)	\$647.00 *	Farmacia San Pablo	60 tabletas
Metformina/glibenclamida (500mg/5mg) (Glucovance)	\$667.00 *	Walmart	60 tabletas
Metformina/glibenclamida (500mg/5mg) (Glucovance)	\$589.00 *	Farmacia s Guadalaja ra	60 tabletas
Metformina/glibenclamida (500mg/5mg) (Marca del ahorro)	\$64.00*	Farmacia s del ahorro	60 tabletas
Metformina/glibenclamida Medi Mart 500 mg/5mg 60 tabletas	\$79.00*	Walmart	60 tabletas

*Precios recuperados el día 12 de julio del 2022.

Tabla 4. Comparación de precios de metformina/glibenclamida de 500mg/2.5 mg en la versión patente y algunos genéricos de venta en farmacias de cadena del país.

	Precio	Farmacia	
Metformina/glibenclamida (500mg/2.5mg) (glucovance)	\$582.00 *	Farmacia San Pablo	60 tabletas

Metformina/glibenclamida (500mg/2.5mg) (Glucovance)	\$517.74 *	Farmacia s Guadalaja ra	60 tabletas
Metformina/glibenclamida (500mg/5mg) (Marca del ahorro)	\$105.00 *	Farmacia s del ahorro	40 tabletas
Metformina/glibenclamida Medi Mart 500 mg/2.5mg	\$55.00*	Walmart	60 tabletas

*Precios recuperados el día 12 de julio del 2022

5. Discusión

5.1. Prevalencia de diabetes

5.1.1. Prevalencia mundial de diabetes

Al rededor del mundo, la diabetes ha mostrado aumento a través de los años y esto ha sido reflejado en las muertes a causa de la enfermedad y sus complicaciones, principalmente en adultos en edad activa. Esto se explica con la cantidad de individuos adultos que habitan el mundo y que éstos tienden a presentar un riesgo de desarrollo de DM debido principalmente a la falta de actividad física, una dieta inadecuada y un estilo de vida sedentario.

En 2021, un mayor número de personas (360.0 millones) con diabetes habitaban en zonas urbanas mientras que un menor número lo hacen en zonas rurales (176.6 millones) [3]. Sin embargo, la población con bajos recursos económicos son aquellos que tienden a presentar mayores inconvenientes al controlar la enfermedad debido a la desinformación y/o a la carencia de acceso a consultas médicas de calidad y tratamientos oportunos guiándolos a desarrollar complicaciones y eventualmente la muerte. Además, aquellos pacientes con nivel socioeconómico bajo y diabetes tienen porcentajes más altos de depresión y obesidad, comparados con aquellos con nivel socioeconómico medio-alto [75].

Para 2021, los países con una alta prevalencia de diabetes reportaron un incremento en casos de COVID-19 y muertes, con una tendencia en disminución de la prevalencia de diabetes. Durante la pandemia, la diabetes representó un factor de riesgo para hospitalizaciones y muertes a nivel mundial, principalmente en adultos mayores. Un bajo control de glucosa en sangre, medido a través de una alta HbA_{1c}, además de algunas complicaciones relacionadas a diabetes como enfermedad cardiovascular y enfermedad renal son factores relacionados a casos de COVID-19 graves que conducen a hospitalización e incluso muerte [3].

5.1.2. Prevalencia de diabetes en México

La prevalencia de diabetes en México es alta, ocupando uno de los 10 primeros lugares en el mundo y esto se atribuye, principalmente, a la mala alimentación y la vida sedentaria de la población. Es posible detectarse una

tendencia de incremento en el diagnóstico de diabetes a medida que aumenta la edad de los grupos poblacionales y el índice de masa corporal (IMC). La región norte del país presenta una prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos a partir de los 20 años de 36% y 42% de la población, respectivamente. La región centro presenta una prevalencia de 40% y 33% y la región sur un 39% y 36% [76]. La distribución de la diabetes podría explicarse a través de estos datos. En las tres zonas existen porcentajes altos de sobrepeso y obesidad, recordando que los estados de Campeche, Tamaulipas, Hidalgo, CDMX y Nuevo León son los estados con mayor población diagnosticada con diabetes y estos cinco se encuentran distribuido en la zona norte, sur y centro del país. Esto indicaría que el estilo de vida sedentaria y la alimentación desequilibrada conduce al sobrepeso de la población y a su vez al desarrollo de patología en todo el país.

5.2. ¿Qué población debe estar pendiente de esta patología?

Por otro lado, hay una población especial que debe estar al pendiente ya que existen factores de riesgo que incluyen el estilo de vida y la predisposición genética que indican la probabilidad para que un paciente desarrolle DT2, los primeros resultan factores modificables que pueden impactar reduciendo el desarrollo del padecimiento, mientras que la parte genética no puede ser modificada. Entre los factores de riesgo de importancia se encuentran el sobrepeso y la obesidad, edad mayor a 45 años, antecedentes familiares con diabetes, niveles bajos de HDL y altos de triglicéridos, historial de diabetes gestacional, vida sedentaria, enfermedades cardiovasculares, síndrome de ovario poliquístico, entre los más importantes [77]. Los pacientes con predisposición a padecer DT2 deben estar al pendiente y mantener un monitoreo constante de su glucemia, conociendo que cuando exista un desbalance aún es tiempo de evitar el desarrollo de la enfermedad teniendo hábitos alimenticios y de actividad física dirigidos a la prevención.

Los factores de riesgo genéticos involucran cerca de 250 regiones genómicas que afectan los diferentes mecanismos incluyendo fallas en células β , sensibilidad a insulina, regulación del apetito y almacenamiento adiposo [78]. Éstas fallas vuelven vulnerables a los pacientes para el desarrollo de diabetes; aunque

representan un factor no modificable pueden verse alterado de alguna manera si se manipulan los factores modificables, estas alteraciones representan un posible retraso en la aparición de la enfermedad o complicaciones, pero no una prevención de ésta.

Pacientes que deben mantenerse en constante monitoreo y que deben actuar a tiempo para la prevención del desarrollo de DT2 son aquellos con intolerancia a la glucosa e intolerancia a la glucosa en ayunas, también llamado prediabetes, donde los pacientes tienden a presentar niveles de glucosa por encima de los de referencia pero por debajo de aquellos para el diagnóstico de diabetes [3].

5.3. Campañas de prevención de la diabetes

Como respuesta al elevado número de casos de diabetes, la OMS junto a la IDF crearon en 1991 el Día Mundial de la Diabetes (14 de noviembre) para así concientizar a la población sobre la importancia de la enfermedad. La finalidad de esta campaña es fomentar el diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado de la patología a través de actividades a nivel global que permitan acceso a la información a toda la población. Esta campaña consta de actividades que resaltan la necesidad de incrementar el acceso al diagnóstico y tratamiento de diabetes con el fin de disminuir las complicaciones y mejorar la calidad de vida de pacientes con diabetes.

A partir del 2002, el IMSS lanzó su programa Preven-imss para fomentar la prevención del desarrollo de diabetes, el diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado al momento de la detección. En el Modelo Preventivo de Enfermedades Crónicas se describe el tratamiento estandarizado por parte del IMSS para prevenir el desarrollo de diabetes y sus complicaciones a través del tratamiento no farmacológico, además, se incluye la participación del personal de salud y del paciente durante el proceso. A través de la Guía Práctica Clínica del IMSS, se dan a conocer el tratamiento farmacológico y no farmacológico en pacientes recién diagnosticados con DT2 donde los resultados arrojan un tratamiento combinado entre mejora de hábitos alimenticios y de actividad física además de la monoterapia farmacológica que tiende a ser con metformina.

La metformina como prevención en pacientes prediabéticos resultó retrasar en un 31% el desarrollo de DT2, mientras que la modificación de hábitos de alimentación y práctica de ejercicio físico lo redujo en un 38%, concluyendo que el segundo resulta más efectivo para la prevención [79].

Ahora bien, el uso de la combinación de meftormina/glibenclamida cuando el diagnóstico de DT2 es reciente puede representar un riesgo de padecer hipoglucemia, por lo tanto, su uso como prevención o tratamiento inicial no es la mejor opción.

5.4. Tratamientos terapéuticos para la diabetes

Existe una variedad de tratamientos terapéuticos para la DT2. Cuando las monoterapias resultan ineficaces y la glucemia no puede controlarse, el uso de fármacos combinados es una alternativa eficiente para el control glucémico.

Inicialmente, la insulina como monoterapia es empleada en pacientes con DT1 pues estos no tienen la factibilidad de producir la hormona endógena. Sin embargo, ha surgido su uso en pacientes con DT2 no controlados y este va a depender de la acción requerida por cada individuo, es decir, si se requiere que el efecto hipoglucemiante sea postprandial, durante la noche o si es necesaria una reducción en la velocidad de aparición de hipoglucemia.

Existen otros tipos de terapias entre los que se incluyen las biguanidas (metformina), fármacos de primera elección, éstos se encargan de sensibilizar los tejidos para la asimilación de insulina y, por consiguiente, la captación de glucosa; las sulfonilureas (Clorpropamida, glipzida, gliburida, glibenclamida), secretagogos que estimulan la secreción de insulina, aunque con el riesgo de desarrollar hipoglucemia; las tiazolidinedionas (Rosiglitazona, pioglitazona), agonistas de los receptores PPAR γ que actúan sensibilizando los tejidos para que reaccionen a la hormona endógena y así mismo, la captación de glucosa; los inhibidores de la DPP4 (Sitagliptina, linagliptina, alogliptina, sexagliptina) que actúan sobre esta enzima provocando un aumento en la concentración de GLP-1 endógeno; los agonistas de GLP-1 (Exenatida, liraglutida, lixisenatida, albiglutida, dulaglutida) que actúan disminuyendo la secreción de insulina; los inhibidores de SGLT-2 (Canaglifazina,

dapaglifazina, empaglifazina) que funcionan evitando la absorción de glucosa en túbulos proximales, logrando la disminución en la concentración de glucosa; y, por último, los inhibidores de la α -glucosidasa (Acarbosa y miglitol), disminuyendo la absorción de carbohidratos a nivel intestinal, y por lo tanto reduciendo las concentraciones de glucosa postprandial.

La combinación de fármacos es utilizada, generalmente cuando las monoterapias no resultan eficaces para controlar los niveles de glucemia. Por ejemplo, insulina degludec/liraglutida y la metformina/glibenclamida. Estas terapias difieren, principalmente en su mecanismo de acción, pues la insulina degludec/liraglutida actúa estimulando la captación de glucosa en sangre e inhibiendo la gluconeogénesis hepática y como agonista de GLP-1. Mientras que metformina/glibenclamida actúa disminuyendo la gluconeogénesis y estimulando la liberación de insulina.

5.5. Población objetivo de las combinaciones farmacológicas

Ambas combinaciones de fármacos son dirigidas a pacientes diagnosticados con DT2 donde el control glucémico no ha sido logrado con el empleo de monoterapias. Pacientes con predisposición genética a desarrollar el padecimiento, estilo de vida sedentario, alimentación no balanceada o la combinación de los tres son candidato para el uso de estas combinaciones cuando se ha diagnosticado DT2.

Según la Guía de Práctica Clínica (GPC) para el diagnóstico y tratamiento farmacológico de la DT2 en el primer nivel de atención se proponen combinaciones de fármacos cuando los niveles de glucemia no se logran controlar con monoterapia, entre estas combinaciones se asocia a metformina/glibenclamida con un aumento en el riesgo de desarrollar hipoglucemia y por lo tanto, no es muy recomendable su uso [80].

5.6. Ventajas y desventajas de insulina degludec/liraglutida y metformina/glibenclamida

Tanto el biofármaco como el farmoquímico presentan ventajas y desventajas con respecto a su uso, además de que su prescripción debe ser dada tomando en

cuenta la situación individual de cada paciente. Los principales beneficios de estas terapias se muestran en la Figura 24.

Con respecto a las ventajas de insulina degludec/liraglutida destaca la disminución del riesgo del desarrollo de hipoglucemia durante el tratamiento, esto es importante, principalmente en pacientes geriátricos, que además se ven beneficiados con la flexibilidad de horarios de aplicación que presenta el biofármaco pues permite ser administrado en un rango amplio de tiempo comparado con otros tipos de insulina que deben ser administrados a una hora exacta. El tiempo de vida media, comparado con metformina/glibenclamida, brinda una ventaja al biotecnológico pues el efecto terapéutico es más prolongado gracias a su farmacocinética. Entre otros beneficios, se incluye la mejora en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y la inhibición del aumento de peso que puede estar presente como reacción adversa de otras terapias.

Las ventajas del farmoquímico (metformina/glibenclamida), son el almacenamiento desde el transporte del medicamento hasta que llega al paciente sin afectar la calidad y seguridad del producto. Otra ventaja la presenta metformina pues se ha demostrado que tiene beneficios sobre el microbiota intestinal, propiedades anticancerígenas, pérdida de peso y mejora en los niveles de estrés oxidativo. Sin embargo, metformina presenta un potencial riesgo de desarrollo de hipoglucemia, especialmente en pacientes geriátricos.

Insulina degludec presenta una interacción con macimorelin, fármaco utilizado para el diagnóstico de deficiencia de hormona del crecimiento, su administración conjunta con insulina degludec podría alterar los resultados. Además, insulina degludec presenta una interacción con etanol, el cual altera el efecto esperado por parte de la insulina, por ello los pacientes deben evitar la ingesta de alcohol.

Liraglutida no debe ser prescrito a la par con pramlimpina debido al sinergismo entre ellos que aumenta el efecto de ambos, cabe resaltar que se trata de un antidiabético por lo que los profesionales de la salud deben conocer esta interacción con el fin de evitar una hipoglucemia en sus pacientes. El fármaco presenta una contraindicación con bosentan (indicado para la hipertensión arterial pulmonar) ya

que en caso de una prescripción conjunta aumenta la toxicidad del otro y el riesgo de elevación de enzimas hepáticas resultando en un daño al hígado.

Debido a la capacidad de las sulfonilureas de atravesar placenta, su asociación con reacciones adversas neonatales y la conexión de metformina con riesgos a la madre o al feto cuando existe un descontrol glucémico, la combinación de metformina/glibenclamida se encuentra en desventajas con respecto a insulina degludec/liraglutida, ésta última es recomendable únicamente cuando el beneficio supera el riesgo debido a que aún no existen estudios que avalen su presencia durante la lactancia.

Contrario a metformina/glibenclamida, insulina degludec/liraglutida tiene como desventaja que debe ser almacenado a temperaturas frías, entre 2 y 8°C, el no mantenerlo en su temperatura podría afectar la calidad y estabilidad de este y guiar a una falla en la seguridad.

La vía de administración de cada medicamento representa una ventaja o desventaja dependiendo de las necesidades de cada paciente. Si se trata de una persona con dificultad para deglutir, metformina/glibenclamida no es la opción debido a la vía oral por la que se administra y, entonces insulina degludec/liraglutida tendría la ventaja debido a la vía de administración subcutánea. Por otra parte, cuando el paciente se encuentra en condiciones de deglutir, la administración por vía subcutánea podría causar un fallo en la adherencia terapéutica del paciente debido al uso de agujas para administrar insulina el biofármaco.

La educación al paciente con respecto a la vía de administración subcutánea juega un papel importante dentro de la adherencia terapéutica, los pacientes deben aprender adecuadamente sobre la inyección y los sitios de inyección (Muslo, parte superior del brazo o abdomen) de insulina degludec/liraglutida respetando los horarios en que deben recibir el medicamento ya que debe ser administrado una vez al día a la misma hora. Esto dificulta mantener el régimen adecuado y podría resultar en una modificación de la eficacia del tratamiento.

Para mantener estable el biofármaco es importante tomar en cuenta el almacenamiento a una temperatura de entre 2 y 8°C y nunca congelar. Una vez abierto, es posible conservarlo a temperatura ambiente sin exceder los 30°C y por un máximo de 21 días. El correcto almacenamiento asegura la calidad, seguridad y eficacia asegurando el efecto terapéutico deseado.

En pacientes geriátricos puede presentarse un inadecuado control del almacenamiento debido al olvido de mantener en refrigeración, este tipo de errores de medicación son prevenibles con una adecuada educación sobre el uso y manejo de los medicamentos incluyendo brindar información a pacientes y cuidadores sobre la dosis, vía de administración y efectos adversos. La asistencia sanitaria para enseñar al paciente las características necesarias sobre su tratamiento con el fin de brindar calidad en el proceso terapéutico está a cargo del farmacéutico a través de la atención farmacéutica.

Insulina degludec/liraglutida Metformina/glibenclamida

Biofármaco y farmoquímico utilizados en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 no controlada

Insulina degludec/liraglutida

Estimula la captación de glucosa en sangre/agonista de GLP-1

Flexibilidad de horarios en pacientes geriátricos



Reducción en riesgo de desarrollo de hipoglucemia y aumento de peso



Vía de administración subcutánea



Metformina/glibenclamida

Inhibidor de la gluconeogénesis y lipogénesis hepática /sulfonilurea que estimula la liberación de insulina

Reducción glucosa plasmática en ayunas y postprandial



Conservación a una temperatura menor a 25°C



Vía de administración oral



Figura 24. Beneficios de insulina degludec/liraglutida y metformina/glibenclamida

5.7. ¿Como sería la farmacoeconomía de éstos?

La metformina/glibenclamida es un fármaco que pertenece a la fracción IV, según el artículo 226 de la Ley General de Salud, lo cual indica que se trata de un medicamento que requiere de receta médica para poder ser dispensado y podrá ser surtido las veces que el médico lo prescriba, por esta razón, es fácil encontrarlo en farmacias de cadena del país.

Adicionalmente, se trata de un farmoquímico que tiene a la venta la versión genérica que lo hace más accesible económicamente para la población, siendo la versión patente del laboratorio Merck con registro sanitario número 565M95 SSA IV que lleva por nombre Glucovance®. El precio promedio de metformina/glibenclamida (patente) en presentación de 500mg y 2.5mg con 60 tabletas es de \$549.87 MXN y para tabletas de 5mg de glibenclamida y 500 mg de metformina es de \$634.33 MXN. Considerando la administración de dos tabletas al día, una caja se ajusta para 30 días en cualquiera de las dos dosis, es decir, el gasto por día para la dosis de 500mg/2.5mg es de \$18.32 MXN y para 500mg/5mg es de \$21.14 MXN, aproximadamente. En caso de un aumento de dosis hasta la máxima permitida, la administración consta de 4 tabletas al día y cada caja tendría una duración de 15 días. El gasto por día sería de \$36.65 MXN y \$42.28 MXN para 500mg/2.5mg y 500mg/5mg de metformina/glibenclamida, respectivamente. Con respecto a los genéricos, el promedio en presentación de 500mg/2.5mg es de \$69.00 MXN y \$80.00 MXN para la presentación de 500mg/5mg. Para la administración de dos tabletas al día el gasto es de \$2.3 MXN y \$2.6 MXN para 500mg/2.5mg y 500mg/5mg, respectivamente. Si se aumenta la dosis a cuatro tabletas por día, el precio es de \$4.6 MXN y \$5.3 MXN para 500mg/2.5mg y 500mg/5mg, respetivamente.

La insulina degludec/liraglutida (Xultophy® con registro sanitario número 043M2018 SSA IV del laboratorio Novo Nordisk) pertenece a la fracción IV, lo que indica que al igual que metformina/glibenclamida puede ser adquirida en farmacias de cadena del país y por lo tanto su acceso por parte de la población es fácil. La desventaja que presenta el biofarmaco con respecto al farmoquímico es el precio

ya que no cuenta con una versión biocomparable que permita su comercialización a precios más bajos. Una jeringa precargada de insulina degludec/liraglutida con 3mL (Cada mL contiene 100 unidades de insulina degludec y 3.6 mg de liraglutida) tiene un precio promedio de \$1062.48 MXN. Tomando en cuenta la dosis inicial requerida de 10 unidades de insulina degludec y 0.36 mg de liraglutida al día, una jeringa se ajusta a 30 días de tratamiento. Por día, el tratamiento costaría \$35.4 MXN. Para una dosis máxima de 50 unidades de insulina degludec y 1.8 mg de liraglutida, una jeringa precargada funcionaria para 6 días de tratamiento requiriéndose 5 jeringas al mes. Por día se estaría realizando un gasto de \$177.08 MXN.

Al realizar la comparación de precios (dosis inicial de 10 unidades de insulina degludec y 0.36mg de liraglutida y 2 tabletas al día de metformina glibenclamida), se encontró que el biotecnológico es 45.29% más caro que el tratamiento con glucovance de 500mg/5mg y 92.7% más cara que el genérico en la misma presentación. El biotecnológico comparado con las presentaciones de 500mg/2.5 mg es 48.25% y 97.7% resultó caro que el patente y genérico, respectivamente.

Para la dosis máxima de 50 unidades de insulina degludec y 1.8mg de liraglutida y 4 tabletas al día de metformina/glibenclamida, el medicamento biotecnológico resultó 76.13% más caro que el farmoquímico en patente y 98.7% más costoso que el genérico, ambos de 500mg/5mg. Comparado con las presentaciones de 500mg/2.5mg, insulina degludec/liraglutida cuesta 79.31% y 97.41 más que el farmoquímico patente y genérico, cada uno, de 500mg/2.5mg.

El transporte y distribución de ambos medicamentos corresponde a un gasto económico debido a las condiciones en que debe mantenerse, insulina degludec/liraglutida es un biofármaco que debe mantenerse en condiciones frías entre 2 y 8°C mientras que metformina/glibenclamida tiene temperaturas de almacenamiento menores a 25°C. Por lo tanto, el transporte y almacenamiento del medicamento biotecnológico corresponde a un gasto mayor con respecto al farmoquímico.

Es importante tomar en cuenta el equilibrio calidad-costo para la elección de medicamentos dentro del Compendio Nacional de Insumos para la Salud (CNIS), antes Cuando Básico de Medicamentos, dentro del listado actualizado por última vez el día 23 de febrero del año 2022, insulina delgudec y liraglutida se encuentran por separado, el biotecnológico en combinación no forma parte, mientras que metformina/glibenclamida está presente [81]. La elección de estos medicamentos se hace mediante un consenso donde se busca elegir aquellos que son útiles tomando en cuenta el efecto terapéutico, reacciones adversas, vía de administración, interacciones y costos, entre otros.

La prevención del desarrollo de diabetes desde la etapa prediabética representa un impacto económico a la baja para el sector salud, esto debido a que antes de comenzar un tratamiento farmacológico, los profesionales de la salud deben optar por un cambio en los hábitos diarios de los pacientes, lo cual evitaría realizar gastos en medicamentos y la progresión de la enfermedad.

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) busca fomentar la prevención a través de una mejora de hábitos de alimentación y aumento de actividad física en pacientes prediabéticos o con sobrepeso/obesidad. Estos cambios en los hábitos pueden reducir en un porcentaje el desarrollo de la DT2 con respecto al uso del tratamiento farmacológico con metformina, impactando en lo económico y reduciendo el gasto por paciente con el padecimiento. El costo de un paciente diabético es alto y va a variar según el tipo de paciente, es decir, si se encuentra en una etapa de diagnóstico o con complicación. El costo anual de pacientes con DT2 se estima de 452, 064, 988.00 dólares (\$9, 229, 132, 762.51 MXN, el 28/04/2022), el costo promedio anual por paciente fue de 3193. 75 dólares (\$65,202.00 MXN, el 28/04/2022) , donde 2740.34 dólares (\$55, 945.41 MXN, el 28/04/2022) corresponden al paciente sin complicaciones y 3550.17 (\$72, 478.50 MXN, el 28/04/2022) dólares al paciente con complicación [79]. Es resaltable que aquellos pacientes con complicaciones corresponden un gasto más fuerte a las instituciones de salud. El gasto relacionado a diabetes reportado por la IDF Diabetes Atlas demuestra un crecimiento considerable desde el año 2002 donde el gastó fue de

232 billones de dólares (\$4,732,730,400,000 MXN, el 29/04/2022), para el año 2021 se registró un gasto de 966 billones de dólares (\$19,706,110,200,000 MXN, el 29/04/2022) para adultos con edad de 20-79 años. Este incremento de casi 316% en 15 años puede atribuirse a las inversiones en campañas y tratamientos de prevención y al gasto que genera atender a pacientes con la enfermedad con o sin complicaciones desde el tratamiento farmacológico hasta hospitalizaciones. Los países que representaron el mayor gasto en salud relacionado a diabetes en adultos de 20-79 años durante el año 2021 son Estados Unidos de América, China y Brasil con 379.5, 165.3 y 42.9 billones de dólares, México ocupa el octavo lugar con un gasto de 19.9 billones de dólares en ese año [3].

5.8. ¿Los profesionales de la salud se encuentran actualizados adecuadamente con estas alternativas?

El IMSS ha buscado homologar el tratamiento en pacientes prediabéticos y diagnosticados con diabetes a través de su Modelo Preventivo de Enfermedades Crónicas, la GPC y la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes con el fin de que los participantes en el proceso farmacológico tengan una herramienta base para la prescripción y manejo de la enfermedad.

Basándose en esta homologación, los profesionales de la salud comienzan con la prescripción de metformina cuando el diagnóstico de diabetes es reciente. Sin embargo, la combinación con sulfonilureas como glibenclamida puede resultar en una hipoglucemia. Por otra parte, la insulina degludec/liraglutida, no está incluida dentro del cuadro básico por lo que su uso no es común en la mayoría de los pacientes con DT2 en México.

Existen cursos de actualización donde se incluyen ambas terapias farmacológicas, desde sus ventajas y desventajas y la manera de elegirlos dependiendo de la situación clínica de los pacientes. La Federación Mexicana de Diabetes ofrece cursos de educación continua a través de su página web (<https://fmdiabetes.org/>), que incluye diplomados y cursos para actualización de profesionales de la salud desde la elaboración de una dieta hasta la correcta

elección de la terapéutica, además, a través de sus redes sociales difunden estas opciones para lograr llegar a todo el país.

5.9. ¿Cómo debería de cambiar el estilo de vida de los pacientes para que los tratamientos propuestos para la diabetes ofrezcan buenos resultados?

Además del tratamiento farmacológico, es importante la cooperación de los pacientes para adoptar un estilo de vida que incluya una dieta adecuada para mejorar los niveles de glucosa en sangre y actividad física de al menos 30 minutos al día, ésto daría un impacto favorable en la terapia y una mejor calidad de vida para los pacientes. Es decir, el manejo de los pacientes diabéticos es multifactorial y debe incluir no solo el tratamiento con medicamentos, si no también aquellos cambios en el estilo de vida [80]. Para lograr estos cambios en los hábitos de vida de cada paciente, la intervención de profesionales de la salud con amplio conocimiento en la diabetes es importante; quienes participan en el proceso deben guiar al paciente rumbo al correcto diagnóstico y prescripción, el adecuado uso de los medicamentos y la adopción de un estilo de vida saludable para lograr el control glucémico requerido. Los médicos deben asegurar que el diagnóstico se lleve a cabo de la manera correcta y oportuna permitiendo que el medicamento prescrito sea el correcto para cada paciente y así facilitar al farmacéutico realizar intervenciones en el proceso del uso correcto del tratamiento desde la dosis y vía de administración. Un punto clave es la transmisión de conocimiento como las reacciones adversas e interacciones farmacológicas que el paciente debe tener muy claras durante el tiempo que use el fármaco. La participación de un nutriólogo durante el proceso es importante para complementar la terapia farmacológica donde el seguimiento de una dieta adecuada y un aumento en la actividad física influirá positivamente en lograr de manera más rápida el control glucémico requerido.

6. Conclusiones

- 1) La DT1 y DT2 son los tipos principales, la primera es aquella donde se presenta una destrucción de células pancreáticas productoras de insulina, la DT2 es aquella donde la producción de insulina si se presenta, sin embargo, el cuerpo no es capaz de asimilarla.
- 2) La diabetes ocupa el tercer lugar en número de decesos en el país después de enfermedades cardiovasculares y la COVID-19 (en los últimos dos años), estos números se han visto modificados debido a la pandemia actual. Sin embargo, sigue resultando un problema de interés mundial debido a complicaciones que suelen presentarse.
- 3) Pacientes con antecedentes genéticos familiares, sobrepeso y obesidad, además de aquellos que han llevado una vida sedentaria son aquellos con mayor susceptibilidad a desarrollar la enfermedad.
- 4) Fomentar la prevención del desarrollo de la enfermedad puede prevenir complicaciones y muertes en pacientes, por ello la promoción a la salud a través de campañas preventivas permitiría a los pacientes conocer la patología y tomar acciones que mejoren su calidad de vida.
- 5) Los pacientes con DT2 deben ser concientizados en lo que respecta a sus hábitos de alimentación y ejercicio, además de la terapia farmacológica, en caso de requerirse.
- 6) Un control inadecuado de diabetes puede producir complicaciones micro y macrovasculares que pueden ser fatales para el paciente, en el peor de los casos.
- 7) El uso de metformina/glibenclamida e insulina degludec/liraglutida va a depender de la situación de cada paciente, esto debido a que los requerimientos de cada individuo son distintos.
- 8) Metformina/glibencamida presenta la ventaja de tener una presentación genérica que facilita el acceso por parte de la población con respecto a la accesibilidad y precio. Insulina degludec/Liraglutida resultó un gasto

mayor por día con respecto a metformina/glibenclamida en las versiones patente y genéricas.

- 9) Pacientes hospitalizados y con complicaciones corresponden a un gasto más alto al sistema de salud, que aquellos que detectaron y previnieron el desarrollo de la enfermedad con cambio de hábitos desde la etapa prediabética.
- 10) La participación de profesionales de la salud como médicos, farmacéuticos y nutriólogos en conjunto con el paciente permitiría llevar un proceso dirigido a mejorar y prevenir la enfermedad.

7. Referencias

1. *Diabetes*. 2021; Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
2. Ortiz-Martinez, M., et al., *Recent Developments in Biomarkers for Diagnosis and Screening of Type 2 Diabetes Mellitus*. *Curr Diab Rep*, 2022. **22**(3): p. 95-115.
3. *IDF Diabetes Atlas*. 10th ed. 2021, International Diabetes Federation: International Diabetes Federation.
4. Syed, F.Z., *Type 1 Diabetes Mellitus*. *Ann Intern Med*, 2022. **175**(3): p. ITC33-ITC48.
5. Brashers, V.R., N. , *Fisiopatología: bases biológicas de la enfermedad en adultos y niños*. 8va ed. 2019. 1687.
6. Goldman, R., et al., *The main Events in the History of Diabetes Mellitus*. *Principles of Diabetes Mellitus*, 2017: p. 4-17.
7. *Guía de incidencia política de la novena edición del atlas de la diabetes de la FID 2019*. 2019: International Diabetes Federation.
8. *La pandemia de diabetes en México*. 2020; Available from: <https://www.ciad.mx/notas/item/2450-la-pandemia-de-diabetes-en-mexico>.
9. Rojas, M., Basto, A., Aguilar, S., Zárata, R., Salvador, V., Barrientos, G. , *Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México*. *Salud pública de México*, 2017. **60**: p. 224-232.
10. Federación Mexicana de Diabetes, A., *Principales causas de mortalidad en México*. 2018, Federación Mexicana de Diabetes, AC.
11. *Diabetes en México*. 2020; Available from: <https://www.insp.mx/avisos/3652-diabetes-en-mexico.html>.
12. *Estadísticas a propósito del Día Mundial de la Diabetes (14 de noviembre)*. 2021; Available from: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP_Diabetes2021.pdf.
13. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018*. 2018; Available from: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf.
14. Mattson, C., *Fundamentos de fisiopatología. Alteraciones de la Salud. Conceptos básicos*. 4a ed. 2015. 794-819.
15. Ira Fox, S., *Fisiología Humana*. 13va ed. 2013.
16. Tokarz, V.L., P.E. MacDonald, and A. Klip, *The cell biology of systemic insulin function*. *J Cell Biol*, 2018. **217**(7): p. 2273-2289.
17. Funk, J.L., *Disorders of the Endocrine Pancreas*, in *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine, 8e*, G.D. Hammer and S.J. McPhee, Editors. 2019, McGraw-Hill Education: New York, NY.
18. Ali, O., *Type 1 Diabetes Mellitus: Epidemiology, Genetics, Pathogenesis, and Clinical Manifestations*. *Principles of Diabetes Mellitus*, 2017: p. 241-259.
19. Tan, S.Y., et al., *Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention*. *Diabetes Metab Syndr*, 2019. **13**(1): p. 364-372.

20. Wissinger, E., *Células T CD8+*. British Society for Immunology.
21. I. Ahmad, S., *Diabetes. An Old Disease, a New Insight*. 2013.
22. Gospin, R., P. Leu, J. & Zonszein, J. , *Diagnosis Criteria and Classification of Diabetes*. Principles of Diabetes Mellitus, 2017: p. 123-138.
23. Pérez, F., *Epidemiología y fisiopatología de la Diabetes Mellitus Tipo 2*. Rev. Med. Clin. Condes, 2009. **20(5)**: p. 565-571.
24. F. Kalin, M., et al., *Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus*. Principles of Diabetes Mellitus, 2017: p. 267-275.
25. Wu, G., *Retinopatía diabética: fundamentos*. 2011. 264.
26. Huang, D., et al., *Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes*. Biomed Res Int, 2017. **2017**: p. 7839101.
27. Kazakou, P., et al., *Diabetes and COVID-19; A Bidirectional Interplay*. Front Endocrinol (Lausanne), 2022. **13**: p. 780663.
28. Dahlen, A.D., et al., *Trends in Antidiabetic Drug Discovery: FDA Approved Drugs, New Drugs in Clinical Trials and Global Sales*. Front Pharmacol, 2021. **12**: p. 807548.
29. Feng, D.W.H.L.Y., *Acute Hyperglycemic Syndromes: Diabetic Ketoacidosis and the Hyperosmolar State*. Principles of Diabetes Mellitus, 2017: p. 349-365.
30. Gosmanov, A.R., E.O. Gosmanova, and A.E. Kitabchi, *Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State*, in *Endotext*, K.R. Feingold, et al., Editors. 2000: South Dartmouth (MA).
31. Arroyo, G.Q., S., *TEMA 12-2016: Cetoacidosis diabética y estado hiperglicémico hiperosmolar: un enfoque práctico* Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD, 2016. **1**: p. 138-143.
32. Reyhanoglu, G. and A. Rehman, *Somogyi Phenomenon*, in *StatPearls*. 2021: Treasure Island (FL).
33. Dagar, N., et al., *Diabetic nephropathy: A twisted thread to unravel*. Life Sci, 2021. **278**: p. 119635.
34. Feldman, E.L., et al., *Diabetic neuropathy*. Nat Rev Dis Primers, 2019. **5(1)**: p. 41.
35. Petrie, J.R., T.J. Guzik, and R.M. Touyz, *Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms*. Can J Cardiol, 2018. **34(5)**: p. 575-584.
36. A. Mendoza, M., *Teaching and Motivating Patients to Achieve Treatment Goals*. Principles of Diabetes Mellitus, 2017: p. 823-840.
37. Márquez López, J.A. *Actualización en el manejo del paciente con diabetes mellitus tipo 2*. 2021; Available from: <https://www.coursera.org/learn/actualizacion-manejo-diabetes-tipo-2/home/welcome>.
38. Omura, E., Cohan, P. & L. Peters, A., *Therapy of Type 1 Diabetes Mellitus*. Principles of Diabetes Mellitus, 2017: p. 881-900.
39. Cardona, R. *Tratamiento de insulina*. Available from: <https://www.fundaciondiabetes.org/infantil/181/tratamiento-de-insulina-ninos>.
40. Rang, H.P.D., M. M. , *Farmacología*. 7a ed, ed. F.L. Ebook. 2012.

41. Mellado, O., *Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 dirigido a pacientes con sobrepeso y obesidad*. Medicina Interna de México, 2019. **35**(4): p. 525-536.
42. Alexandra L. Migdal, S.H., and and M.J. Abrahamson, *Treating Type 2 Diabetes Mellitus*. Principles of Diabetes Mellitus, 2017: p. 905-922.
43. Espinoza, C., et al., *Exploring new pharmacological options in the treatment of diabetes mellitus*. Archivos venezolanos de Farmacología y terapéutica, 2019. **38**: p. 754-757.
44. Masharani, U. and L. Kroon, *Pancreatic Hormones & Glucose-Lowering Drugs*, in *Basic & Clinical Pharmacology, 15e*, B.G. Katzung and T.W. Vanderah, Editors. 2021, McGraw-Hill: New York, NY.
45. Stinkens, K., B. Peene, and C. Mathieu, *Insulin degludec + liraglutide: a complementary combination*. Expert Opin Biol Ther, 2016. **16**(9): p. 1171-7.
46. Chang, C.T., et al., *Bioequivalence and pharmacokinetic comparison of two fixed dose combination of Metformin/ Glibenclamide formulations in healthy subjects under fed condition*. Med J Malaysia, 2020. **75**(3): p. 286-291.
47. Ortega, A., *Farmacoeconomía*, in *Farmacia Hospitalaria-Tomo I*. 2002, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria: <https://www.sefh.es/biblioteca-documentos.php>.
48. Sanz, A., *La farmacoeconomía en la farmacia comunitaria*. Farmacéuticos comunitarios, 2010. **2**(3): p. 107-112.
49. Meneghini, L.D., *Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) maintains glycaemic control and improves clinical outcomes, regardless of pre-trial insulin dose, in people with type 2 diabetes that is uncontrolled on basal insulin*. DIABETICMedicine, 2019: p. 267-276.
50. Kvapil, M., et al., *Cost-Effectiveness of IDegLira Versus Insulin Intensification Regimens for the Treatment of Adults with Type 2 Diabetes in the Czech Republic*. Diabetes Ther, 2017. **8**(6): p. 1331-1347.
51. Zenari, L., et al., *Real-World Evaluation of Glycemic Outcomes and Extra-Glycemic Parameters in Diabetic Patients Treated with the Combined Formulation Degludec-Liraglutide (Ideglira)*. Diabetes Ther, 2021. **12**(1): p. 197-209.
52. Harris, S., et al., *Clinical Considerations When Initiating and Titrating Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) in People with Type 2 Diabetes*. Drugs, 2020. **80**(2): p. 147-165.
53. Alexanderson, E., et al., *Degludec: insulina de larga duración*. Med Int Méx, 2015. **31**: p. 709-718.
54. Steensgaard, D.B., et al., *Ligand-controlled assembly of hexamers, dihexamers, and linear multihexamer structures by the engineered acylated insulin degludec*. Biochemistry, 2013. **52**(2): p. 295-309.
55. *Insulin Degludec*. 2021; Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09564>.
56. Masharani, U., *Diabetes Mellitus*, in *Diagnóstico clínico y tratamiento 2021*, M.A. Papadakis, S.J. McPhee, and M.W. Rabow, Editors. 2021, McGraw-Hill Education: New York, NY.

57. *Insulin Degludec/Liraglutide*. 2021, <https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/>: Micromedex Drug Reference (Base de datos en internet).
58. Greig, S.L. and L.J. Scott, *Insulin Degludec/Liraglutide: A Review in Type 2 Diabetes*. *Drugs*, 2015. **75**(13): p. 1523-34.
59. *Liraglutide*. 2021 [cited 2021; Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06655>.
60. Baker, D.E., *Insulin Degludec/Liraglutide*. *Hosp Pharm*, 2017. **52**(5): p. 374-380.
61. *Xultophy (insulin degludec/liraglutide)*. 2020 [04/11/2021]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xultophy>.
62. *Liraglutide/insulin degludec (Xultophy)*. Medscape: <https://reference.medscape.com/drug/xultophy-liraglutide-insulin-degludec-1000105>.
63. *Metformin Hydrochloride*. 2021, https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/CS/1677BF/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/4D0BF3/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=metformin&UserSearchTerm=metformin&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#: Micromedex Drug Reference (Base de datos de internet).
64. Gulsun, T., et al., *Development and characterization of metformin hydrochloride- and glyburide-containing orally disintegrating tablets*. *Pharm Dev Technol*, 2020. **25**(8): p. 999-1009.
65. Lv, Z. and Y. Guo, *Metformin and Its Benefits for Various Diseases*. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020. **11**: p. 191.
66. Trujillo, J. and S. Haines, *Diabetes Mellitus*, in *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 11e*, J.T. DiPiro, et al., Editors. 2020, McGraw-Hill Education: New York, NY.
67. Sun, L., et al., *Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin*. *Nat Med*, 2018. **24**(12): p. 1919-1929.
68. Zhou, T., et al., *A preclinical overview of metformin for the treatment of type 2 diabetes*. *Biomed Pharmacother*, 2018. **106**: p. 1227-1235.
69. Biotechnology Information, N.C.f. *Compound Summary for CID 3488, Glyburide*. 2022 [cited 2022].
70. Flory, J. and K. Lipska, *Metformin in 2019*. *JAMA*, 2019. **321**(19): p. 1926-1927.
71. *glyburide/metformin (Rx)*. <https://reference.medscape.com/drug/glucoavance-glyburide-metformin-342722>: Medscape.
72. *Glyburide and Metformin*. 2021, <https://accesspharmacy-mhmedical-com.pbidi.unam.mx:2443/drugs.aspx#monoNumber=426669§ionID=243247048&tab=tab0>: AccessPharmacy.
73. *Glyburide/Metformin Hydrochloride*. 2022, <https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#>: Micromedex Drug Reference (Base de datos de internet).

74. Evans, M., et al., *An indirect treatment comparison of the efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) and insulin glargine/lixisenatide (iGlarLixi) in patients with type 2 diabetes uncontrolled on basal insulin*. J Med Econ, 2018. **21**(4): p. 340-347.
75. Villalobos, A.R.M.R.A., S. C.; Romero, M. M.; Mendoza, A. L.; Flores, L. M.; Escamilla, A.; Ávila, B. L., *Atención médica y acciones de autocuidado en eprsonas que viven con diabetesm según nivel socioeconomico*. Salud pública de Méxuco, 2019. **61**.
76. *Estadísticas a propósito del Día Mundial contra la Obesidad (12 de noviembre)*. 2020; Available from: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2020/EAP_Obesidad20.pdf.
77. *Factores de riesgo para la diabetes tipo 2*. 2016.
78. Langenberg, C. and L.A. Lotta, *Genomic insights into the causes of type 2 diabetes*. Lancet, 2018. **391**(10138): p. 2463-2474.
79. E., V.C.M., *Evolución de la epidemia de diabetes mellitus tipo 2 en población derechohabiente del IMSS*. Open Journal System, 2015.
80. *Diagnóstico y Tratamiento Farmacológico de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el Primer Nivel de Atención*. 2018; Available from: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/quiasclinicas/718GER.pdf>.
81. *Compendio Nacional de Insumos para la Salud. Versión digital, informativa y enunciativa*. . 2022.