



**Universidad Nacional Autónoma de México**

**Facultad de Medicina**

**División de Estudios de Postgrado e Investigación**

**Subdivisión de Medicina Familiar**

**Instituto Mexicano del Seguro Social**

**Unidad de Medicina Familiar No. 46**



**“PREVALENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS POR ANTIDIABÉTICOS  
ORALES EN DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE LA UMF 46 DEL IMSS ENERO  
2020 A DICIEMBRE 2020.”**

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN:  
MEDICINA FAMILIAR**

**PRESENTA**

**DR. PATIÑO QUIÑONEZ PAUL GUILLERMO**

**MATRICULA 99269757. R3 MEDICINA FAMILIAR.UMF 46.  
FTPALPATINO@HOTMAIL.COM. 6671447137**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DR. MARTIN ALBERTO FELIX PALMA**



**CULIACÁN, SINALOA. FEBRERO 2022**



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.

**“PREVALENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS POR ANTIDIABÉTICOS  
ORALES EN DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE LA UMF 46 DEL IMSS ENERO  
2020 A DICIEMBRE 2020.”**

TRABAJO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

**PRESENTA:**

**DR. PAUL GUILLERMO PATIÑO QUIÑONEZ R3 MEDICINA FAMILIAR**

**AUTORIZACIONES**

  
**DR. FRANCISCO ANTONIO MARTÍNEZ VILLA**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN  
EN MEDICINA FAMILIAR PARA MÉDICOS GENERALES DEL IMSS UMF 46

  
**DR. MARTÍN ALBERTO FÉLIX PALMA**  
ASESOR DE TESIS  
COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD UMF

  
**DR. JULIO MANUEL MEDINA SERRANO**  
COORDINADOR AUXILIAR MÉDICO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
DELEGACIÓN SINALOA

  
**DRA. ELVA NIDIA ZAVALA LOZANO**  
COORDINADORA AUXILIAR MÉDICO DE EDUCACIÓN EN SALUD  
DELEGACIÓN SINALOA

  
**DRA. LAURA ELENA CASTRO CERVANTES**  
COORDINADORA DE PLANEACIÓN Y ENLACE INSTITUCIONAL  
DELEGACIÓN SINALOA

CULIACÁN ROSALES, SINALOA

  
JEFATURA DELEGACIONAL DE  
PRESTACIONES MEDICAS  
COORDINACION DE PLANEACION  
Y ENLACE INSTITUCIONAL

FEBRERO 2022

**"PREVALENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS POR ANTIDIABETICOS ORALES EN  
DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE LA UMF No. 46 DEL IMSS"**

**TRABAJO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR**

**PRESENTA**

**DR. PAUL GUILLERMO PATIÑO QUIÑONEZ**

**AUTORIZACIONES**



**DR. JAVIER SANTACRUZ VARELA**  
JEFE DE LA SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA, U.N.A.M.



**DR. GEOVANI LÓPEZ ORTIZ**  
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN  
DE LA SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA, U.N.A.M.



**DR. ISAÍAS HERNÁNDEZ TORRES**  
COORDINADOR DE DOCENCIA  
DE LA SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA, U.N.A.M.



**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité de Ética en Investigación **25068**.  
U MED FAMILIAR NUM 46

Registro COFEPRIS **193300538B0057**

Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 25 CEI 002 20180821**

FECHA **Viernes, 28 de febrero de 2020**

**Dr. Paul Guillermo Patiño Quiñonez**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **PREVALENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS POR ANTIDIABÉTICOS ORALES EN DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE LA UMF No 46 DEL IMSS** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

  
**M.E. Carlos Augusto Lugo Leal**  
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 25068

[Imprimir](#)

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 2506,  
U MED FAMILIAR NUM 46

Registro COFEPRIS 193300538B0057

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 25 CEI 002 20180821

FECHA Viernes, 28 de febrero de 2020

**Dr. Paul Guillermo Patiño Quiñonez**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **PREVALENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS POR ANTIDIABÉTICOS ORALES EN DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE LA UMF No 46 DEL IMSS** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2020-2506-009

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Eduardo Encines Ortiz**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2506

  
Incorporar

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **2506** con número de registro **193300538B0057** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 25 CEI 002 20180821**.  
U MED FAMILIAR NUM 46

FECHA **Martes, 31 de agosto de 2021.**

**Dr. Paul Guillermo Patiño Quiñonez**  
**PRESENTE**

Le notifico que su INFORME TÉCNICO DE SEGUIMIENTO, el cual tiene un estado actual de **Terminado**, correspondiente al protocolo de investigación con título:

**PREVALENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS POR ANTIDIABÉTICOS ORALES EN DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE LA UMF No 46 DEL IMSS**

fue sometido a evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud y de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, recibió el dictamen de **A P R O B A D O**.

ATENTAMENTE

**Dr. Eduardo Encines Ortiz**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2506

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## **AGRADECIMIENTOS**

**A TODAS LAS PERSONAS QUE ESTUVIERON INVOLUCRADAS DIRECTA E  
INDIRECTAMENTE EN EL PROCESO DE ESTE ESTUDIO Y EN ESPECIAL A  
MI ESPOSA QUIEN ES PARTE DE CADA LOGRO EN MI VIDA**

## INDICE GENERAL

<b>I.RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>II. MARCO TEORICO.....</b>	<b>5</b>
<b>A. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>33</b>
<b>B. PREGUNTA DEL INVESTIGACION .....</b>	<b>33</b>
<b>C. JUSTIFICACION.....</b>	<b>34</b>
<b>D. HIPOTESIS.....</b>	<b>36</b>
<b>III. OBJETIVO.....</b>	<b>36</b>
<b>A. OBJETIVOS GENERAL.....</b>	<b>36</b>
<b>B. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....</b>	<b>36</b>
<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>37</b>
<b>IV. MATERIAL Y METODO.....</b>	<b>37</b>
<b>A. TIPO DE DISEÑO.....</b>	<b>37</b>
<b>B. VARIABLES.....</b>	<b>37</b>
<b>C. VARIABLE INDEPENDIENTE.....</b>	<b>37</b>
<b>D. VARIABLE DEPENDIENTE.....</b>	<b>37</b>
<b>E. MUESTRA.....</b>	<b>41</b>
<b>F. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....</b>	<b>42</b>
<b>I.-INCLUSION.....</b>	<b>42</b>
<b>11.-EXCLUSION.....</b>	<b>42</b>
<b>III.-ELIMINACION.....</b>	<b>42</b>
<b>G. MUESTREO.....</b>	<b>42</b>
<b>H. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.....</b>	<b>43</b>
<b>1.-ANALISIS DE DATOS.....</b>	<b>43</b>
<b>2.-IMPLICACIONES ETICAS.....</b>	<b>43</b>
<b>I. RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES.....</b>	<b>45</b>
<b>1.-RECURSOS HUMANOS.....</b>	<b>45</b>

2.-RECURSOS MATERIALES.....	45
J. FACTIBILIDAD.....	45
V. RESULTADOS Y DISCUSION.....	46
VI. CONCLUSIONES.....	55
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	56
ANEXOS.....	61
1. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	61
2. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	62
3. HERRAMIENTA PARA RECOLECCIÓN DE DATOS .....	63

## INDICE GENERAL DE TABLAS, FIGURAS Y GRAFICAS

<b>Tabla1</b>	Características sociodemográficas de pacientes con antidiabéticos orales.	Pag.47
<b>Tabla 2</b>	Comparación entre los hipoglucemiantes orales utilizados y el sexo	Pag.50
<b>Tabla 3:</b>	Comparación entre los síntomas de los pacientes con hipoglucemiantes orales según el sexo	Pág.51
<b>Grafico 1</b>	Histograma	Pag.46
<b>Gráfico 2</b>	Pacientes con Sedentarismo	Pag.48
<b>Gráfico 3</b>	Clasificación de peso	Pag.48
<b>Gráfico 4</b>	Tipos de Hipoglucemiantes utilizados	Pag.49
<b>Gráfico 5</b>	Principales Síntomas en Pacientes con Hipoglucemiantes Orales	Pag.49
<b>Gráfico 6</b>	Tipos de Hipoglucemiantes y números de síntomas	Pag.56

## **IDENTIFICACION DE AUTORES**

**Investigador principal:** Dr. Paul Guillermo Patiño Quiñonez.

**Matricula:** 99269757

**Cargo:** Médico Residente de Medicina Familiar, en el curso de especialización para médicos generales del IMSS.

**Adscripción:** Unidad de Medicina Familiar Numero 46 en Culiacán Sinaloa.

**Domicilio:** Avenida Pascual Orozco esquina con Antonio Ancona S/N colonia Infonavit Cañadas Culiacán Sinaloa México.

**Teléfono:** 66 71 44 71 37

**Correo Electronico:**ftpaulpatino@hotmail.com

**Tutor:** Dr. Martin Alberto Félix Palma.

**Matricula:** 99265524

**Cargo:** Encargado coordinación clínica de educación e investigación en salud

**Adscripción:** Unidad de Medicina Familiar Numero 46 en Culiacán Sinaloa.

**Domicilio:** Avenida Pascual Orozco esquina con Antonio Ancona S/N colonia Infonavit Cañadas Culiacán Sinaloa México.

**Teléfono:** 66 71 27 98 33

**Correo Electrónico:** martin.felixp@imss.gob.mx / martin.felix.1981@hotmail.com

**Lugar del Estudio:** Unidad de Medicina Familiar Número 46 “Dr. Jesús Kumate Rodríguez” con domicilio calle Constituyentes S/N, Colonia Cañadas, Código Postal: 80178, Culiacán, Sinaloa.

## I. RESUMEN

**Título:** Prevalencia de efectos secundarios por antidiabéticos orales en diabetes mellitus tipo 2 de la UMF no 46 del IMSS.

**Investigadores:** Patiño-Quiñonez P, Félix-Palma M.

**Introducción:** Los antidiabéticos orales presentan diferentes efectos secundarios, el IMSS cuenta con: acarbosa, glibenclamida, metformina, pioglitazona y rosiglitazona. Sus principales efectos secundarios son: hipoglucemia, acidez, náuseas, sabor metálico, diarrea, aumento de peso, rash, mareos, somnolencia, cefalea, estreñimiento, vómito, distensión abdominal, flatulencias, retención de líquidos, edema. En la actualidad no contamos con estudios sobre efectos secundarios de los antidiabéticos orales de manera intencionada, los estudios previos registrados a nivel mundial solo evalúan el efecto de un antidiabético oral o la comparación de este contra otro antidiabético oral.

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de efectos secundarios por antidiabéticos orales en diabetes mellitus tipo 2 de la UMF no 46 del IMSS.

**Material y Métodos:** Se realizará un estudio observacional, descriptivo, prospectivo, transversal, tipo encuesta descriptiva en la UMF46 del IMSS, se elegirán pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento con antidiabéticos orales que deseen participar en el estudio, se recolectarán los datos por medio de un cuestionario en el cual los pacientes señalarán con una cruz los antidiabéticos orales que toman, de igual manera señalarán con una cruz si presentan uno o más de los efectos secundarios causados por estos medicamentos, posterior se vaciarán los datos para registrar los resultados obtenidos.

**Resultados:** la prevalencia de efectos secundarios por antidiabéticos orales en diabetes mellitus tipo 2 de la UMF46 del IMSS es del mayor del 60%. Encontramos que la acarbosa presentó una mediana de 4, superior al resto de fármacos (ANOVA de una vía  $p < 0.0003$ ) es estadísticamente significativa.

**Discusión:** En un metanálisis de 22 ensayos realizado en septiembre del 2014 en china compararon repaglinida más metformina con metformina sola, el número de eventos hipoglucémicos (nueve ensayos) fue similar en los dos grupos (320 vs 304 con metformina

sola), en nuestro estudio de 187 paciente con metformina solo 5 pacientes refirieron hipoglucemia.

**Conclusión:** A pesar de la pandemia se logró el objetivo principal que era determinar la prevalencia de efectos secundarios por antidiabéticos orales en Diabetes Mellitus tipo 2 de la UMF46 del IMSS en Culiacán Sinaloa.

**Palabras Clave:** Diabetes Mellitus Tipo 2/Antidiabéticos Orales/Efectos Secundarios.

## **ABSTRACT**

**Title:** Prevalence of side effects due to oral antidiabetics in type 2 diabetes mellitus of the UMF no 46 of the IMSS.

**Researchers:** Patiño-Quiñonez P, Félix-Palma M.

**Introduction:** Oral antidiabetic drugs have different side effects, the IMSS has: acarbose, glibenclamide, metformin, pioglitazone and rosiglitazone. Its main side effects are: hypoglycemia, heartburn, nausea, metallic taste, diarrhea, weight gain, rash, dizziness, drowsiness, headache, constipation, vomiting, bloating, flatulence, fluid retention, edema. At present we do not have studies on the side effects of oral antidiabetics in an intentional way, the previous studies registered worldwide only evaluate the effect of an oral antidiabetic or the comparison of this against another oral antidiabetic.

**Objective:** To determine the prevalence of side effects due to oral antidiabetic drugs in type 2 diabetes mellitus of the UMF no 46 of the IMSS.

**Material and Methods:** An observational, descriptive, prospective, cross-sectional, descriptive survey-type study will be carried out in the UMF46 of the IMSS, patients with type 2 diabetes in treatment with oral antidiabetics who wish to participate in the study will be chosen, data will be collected through of a questionnaire in which the patients would mark with a cross the oral antidiabetics they take, in the same way they would mark with a cross if they present one or more of the side effects caused by these medications, later the data will be emptied to record the results obtained.

**Results:** the prevalence of side effects due to oral antidiabetics in type 2 diabetes mellitus of the UMF46 of the IMSS is greater than 60%. We found that acarbose presented a median of 4, higher than the rest of the drugs (one-way ANOVA p 0.0003) is statistically significant.

**Discussion:** In a meta-analysis of 22 trials conducted in September 2014 in China compared repaglinide plus metformin with metformin alone, the number of hypoglycemic events (nine trials) was similar in the two groups (320 vs 304 with metformin alone), in our study of 187 patients with metformin, only 5 patients reported hypoglycemia.

**Conclusion:** Despite the pandemic, the main objective was achieved, which was to determine the prevalence of side effects due to oral antidiabetics in Type 2 Diabetes Mellitus of the UMF46 of the IMSS in Culiacán Sinaloa.

**Key Words:** Type 2 Diabetes Mellitus / Oral Antidiabetics / Side Effects.

## **INTRODUCCION**

Todos los antidiabéticos orales se asocian con diferentes efectos secundarios, se entiende por efecto secundario a los efectos no deseados por los medicamentos. Existen diferentes grupos de antidiabéticos orales como son los fármacos insulino secretores: sulfanilureas, meglitinidas, inhibidores de la DPP-4 (gliptinas), fármacos insulino sensibilizadores (biguanidas), tiazolidinedionas (glitazonas) y los inhibidores de la absorción intestinal de monosacáridos (inhibidores de alfa glucosidasas intestinales).

Dentro del cuadro básico de medicamentos del IMSS contamos con diferentes grupos de antidiabéticos orales como son las sulfanilureas, biguanidas, tiazolidinedionas e inhibidores de la absorción intestinal de monosacáridos, entre estos diferentes grupos contamos con la siguiente lista de antidiabéticos orales como son: acarbosa, glibenclamida, metformina, pioglitazona y rosiglitazona.

Los principales efectos secundarios que presentan los pacientes con diabetes mellitus tipos 2 en control con antidiabéticos orales son: hipoglucemia, acidez, náuseas, sabor metálico, diarrea, aumento de peso, rash, mareos, somnolencia, cefalea, estreñimiento, vómito, distensión abdominal, flatulencias, retención de líquidos, edema.

En la actualidad no se cuenta con estudios sobre efectos secundarios de los antidiabéticos orales de manera intencionada, los estudios previos registrados a nivel mundial solo evalúan el efecto de un antidiabético oral para el control de la glucemia o la comparación de este contra otro diabético oral en cuanto a su eficacia para el control glucémico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y no existe un registro en general sobre los efectos secundarios de los diversos antidiabéticos orales disponibles en la actualidad.

## **II.MARCO TEORICO**

### **ANTECEDENTES HISTORICOS**

La Diabetes mellitus (DM) es un problema médico reconocido por la humanidad desde hace miles de años. Los registros más antiguos acerca de esta enfermedad se encuentran en el papiro de Ebers (1535 a.C.), en el que se describe a una enfermedad caracterizada por el flujo de grandes cantidades de orina, además de remedios y medidas para tratarla, entre éstas algunas restricciones dietéticas (1).

La diabetes “Mellitus” es una patología más frecuente y conocida, proviene del latín que significa miel y por lo tanto asociado al concepto dulce. Conocida desde antes de la era cristiana, a esta enfermedad metabólica se le denominó diabetes por el filósofo griego Areteo de Capadocia a partir del siglo I. Es del dominio público que tal afección crónico-degenerativa la padece 10 por ciento de la población mexicana y que es una de las primeras causas de muerte (1).

### **ANTECEDENTES CIENTIFICOS**

En la actualidad no contamos con estudios sobre efectos secundarios de los antidiabéticos orales de manera intencionada, los estudios previos registrados a nivel mundial solo evalúan el efecto de un antidiabético oral para el control de la glucemia o la comparación de este contra otro diabético oral y no existe un registro en general sobre los efectos secundarios de los diversos antidiabéticos orales disponibles en la actualidad (2).

Las últimas revisiones de bibliografía nos dice que aunque cada medicamento para la diabetes está asociado con eventos adversos, la metformina se asocia con menos episodios de hipoglucemia en comparación con las sulfonilureas y con menos edema, insuficiencia cardíaca congestiva y aumento de peso en comparación con las tiazolidinedionas. Además, la metformina es mucho menos costosa y tiene más experiencia en la práctica clínica que los tiazolidinedionas o los medicamentos más nuevos para reducir la glucosa (2).

Existen pocos ensayos comparativos de alta calidad de los agentes orales disponibles. En abril del 2000 y junio del 2002 se realizó un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado donde participaron 488 centros de Estados Unidos, Canadá y 15 países europeos, que involucro 4360 pacientes recientemente diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 fueron asignados aleatoriamente a monoterapia con la tiazolidinedionas, rosiglitazona , metformina o gliburida (3).

En la evaluación de cuatro años, el 40% de los sujetos en el grupo de rosiglitazona tenía un valor de A1C inferior al 7%, en comparación con el 36% en el grupo de metformina y el 26% en el grupo de gliburida. Durante este estudio la gliburida dio como resultado una mejora glucémica más rápida durante los primeros seis meses, pero causó un aumento de peso y una mayor incidencia de hipoglucemia, y la metformina causó más efectos secundarios gastrointestinales (3).

La rosiglitazona causó mayores aumentos de peso, edema periférico y concentraciones de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL). También hubo un aumento inesperado de fracturas en mujeres que tomaban rosiglitazona. El estudio estuvo limitado por una alta tasa de retiro de los participantes del estudio. Aunque la rosiglitazona tuvo mayor durabilidad como monoterapia que la gliburida (3).

En las revisiones sobre la metformina en el tratamiento de paciente con diabetes mellitus tipo 2 nos menciona que los efectos secundarios más comunes de la metformina son gastrointestinales, incluido un sabor metálico en la boca, anorexia leve, náuseas, molestias abdominales y deposiciones blandas o diarrea (4). Nos dice que estos síntomas suelen ser leves, transitorios y reversibles después de la reducción de la dosis o la suspensión del medicamento. En ensayos clínicos, solo el 5 por ciento de los sujetos del estudio discontinúan la metformina debido a los efectos secundarios gastrointestinales (4, 5).

En una revisión sistemática en septiembre de 2013, se realizaron búsquedas en MEDLINE y EMBASE de 25 ensayos que compararon sulfonilureas con agonistas del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) o inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) en pacientes

con diabetes tipo 2, se produjo hipoglucemia grave en 0.8% de los usuarios de sulfonilurea, mientras que la hipoglucemia con glucosa  $\leq 56$  mg/dl o  $\leq 50$  mg/dl, ocurrió en 10.1 y 5.9%, respectivamente. (6,7).

En un estudio observacional posterior realizado en diciembre 2013 que utiliza el UK Datalink Research Clinical Research, la cohorte del estudio consistió en 14,012 pacientes con inicio de la monoterapia con sulfonilureas en comparación con 14,012 pacientes con metformina, las sulfonilureas se asoció con un mayor riesgo de hipoglucemia que requiere hospitalización (4.1 vs 0.9 por 1000 pacientes-año) (8).

En un estudio retrospectivo de cuatro años realizado en julio de 1996, reviso 14,000 pacientes de 65 años o más con diabetes tipo 2 tratados con diferentes sulfonilureas, este reporte que los episodios de hipoglucemia grave fueron raros. La incidencia fue más alta en aquellos pacientes que tomaron gliburida y más baja entre aquellos que tomaron tolbutamida (19.9 vs 3.5 episodios por 1000 años-persona) (6, 9, 10).

Otros medicamentos de acción más corta, como la tolazamida y glipizida, también se asociaron con una menor incidencia, mientras que la incidencia con clorpropamida fue similar a la de gliburida. Sin embargo, los efectos relativos de las diferentes sulfonilureas con respecto a la hipoglucemia deben considerarse con precaución, ya que casi no existen estudios de efectividad comparativa que realicen comparaciones aleatorias directas. Un metanálisis realizado en abril 2007 de 15 ensayos que comparaban la eficacia de meglitinidas con placebo, metformina o en combinación con insulina, se notificó hipoglucemia sintomática (tres ensayos) en 17 a 44 por ciento de los pacientes (6, 9, 10).

En un metanálisis de 22 ensayos realizado en septiembre del 2014 en china compararon repaglinida más metformina con metformina sola, el número de eventos hipoglucémicos (nueve ensayos) fue similar en los dos grupos (320 vs 304 con metformina sola) (6, 11).

Los estudios nos dicen que las tiazolidinedionas no se consideran agentes de primera elección, debido a los efectos adversos, incluido el aumento del riesgo de aumento de peso,

retención de líquidos, insuficiencia cardíaca, fracturas y el posible aumento del riesgo de cáncer de vejiga ( pioglitazona ) e infarto de miocardio ( rosiglitazona ) (12).

Una revisión de literatura de Junio de 2017 realizada en UptoDate nos dice que la retención de líquidos, que es más prominente con la terapia concomitante con insulina, puede ocurrir con todas las tiazolidinedionas, pero no representa todo el aumento de peso. El edema periférico ocurre en 4 a 6% de los pacientes tratados con tiazolidinedionas (12).

En una cohorte de pacientes realizada en 2003 que tomaron pioglitazona de forma continua durante más de 30 meses, el aumento de peso promedio aumentó de manera constante hasta los 30 meses, pero luego se estabilizó (alrededor de 5,3 kg o 12 libras) en 36 meses (12, 13).

## **EPIDEMIOLOGIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 2**

La prevalencia mundial de la diabetes mellitus ha aumentado de manera impresionante en los últimos 20 años; en 1985 se calculaba que había 30 millones de casos, en tanto que en el año 2017 se calculó en 415 millones. Con ajuste a las tendencias actuales, la International Diabetes Federation (IDF) estima que para el año 2040 642 millones de personas tendrán diabetes. La prevalencia de diabetes tipos 1 y 2 aumenta a nivel mundial, pero la del tipo 2 lo hace con mayor rapidez, al parecer por el incremento en la frecuencia de obesidad y la disminución de actividad física conforme se industrializa un número cada vez mayor de países, y por el envejecimiento de la población (13, 14, 15).

La labor de la OMS en materia de diabetes está integrada en el marco general de prevención y control de las enfermedades crónicas que tiene el Departamento de Enfermedades Crónicas y Promoción de la Salud, cuyos objetivos estratégicos consisten en aumentar la concienciación sobre la epidemia mundial de enfermedades crónicas; crear ambientes saludables, especialmente para la poblaciones pobres y desfavorecidas; frenar e invertir las tendencias desfavorables de los factores de riesgo comunes de las enfermedades

crónicas, y prevenir las muertes prematuras y las discapacidades evitables debidas a las principales enfermedades crónicas (16, 17).

La OMS trata de estimular y apoyar la adopción de medidas eficaces de vigilancia, prevención y control de la diabetes y de sus complicaciones, especialmente en los países de ingresos bajos y medios (16, 17).

La diabetes mellitus tipo 2, representa el 90–95% de toda la diabetes. Esta forma abarca a personas que tienen una deficiencia de insulina relativa y tienen resistencia periférica a la insulina (16, 17).

Las enfermedades crónico-degenerativas, como la diabetes mellitus se ha convertido en el problema de salud más grave que enfrenta el país (14, 18).

Su incidencia se incrementó en las últimas décadas y ahora representa la primera causa de mortalidad. Debido a que la diabetes es de las primeras causas de mortalidad y morbilidad en México, y de no atenderse a tiempo representa una amenaza potencial que provoque mayores problemas en la operación de los servicios. Los factores responsables de su desarrollo tienen que ver con presión arterial elevada, hipercolesterolemia, hiperglucemia, escasa ingesta de frutas y verduras, exceso de peso u obesidad, falta de actividad física y consumo de tabaco (18, 19, 20, 21, 22, 23).

En México hay tres tipos de enfermedades que concentran el 32% de las muertes; la diabetes mellitus tipo 2, las enfermedades isquémicas del corazón y las enfermedades cerebro-vasculares. Estas enfermedades comparten algunos factores de riesgo que es esencial atender, destacan dentro de ellos el sobrepeso y la obesidad que afecta a por lo menos 70% de la población de 20 años o más. El tabaquismo, el colesterol elevado y la hipertensión arterial también influyen en el desarrollo de las enfermedades isquémicas del corazón y las enfermedades cerebro-vasculares (18, 19, 20, 21, 22, 23).

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad de muy alta prevalencia en el país y es el mayor reto que enfrenta el Sistema Nacional de Salud. Además de ser la primera causa de muerte en México, es la principal causa de demanda de atención médica en consulta externa, una de las principales causas de hospitalización y la enfermedad que consume el mayor porcentaje del gasto de nuestras instituciones públicas (entre 15% y 20%) (15, 18, 19, 20).

Actualmente, en el país, más de 5 millones de personas mayores de 20 años padecen esta enfermedad, y a nivel mundial se estima una prevalencia del 8.3%. Si no se toman medidas urgentes, las muertes relacionadas con la diabetes aumentarán en más de un 50% en los próximos 10 años (20, 21, 22, 23, 24, 25).

## **DEFINICIÓN DE DIABETES MELLITUS TIPO 2**

La diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) se asocia principalmente con defectos secretores de insulina relacionados con la inflamación y el estrés metabólico, entre otros factores, incluidos los factores genéticos. Los futuros esquemas de clasificación para la diabetes probablemente se centrarán en la fisiopatología de los factores subyacentes (16, 17, 26).

La DM 2 se liga a predisposición genética, y que tienen mayor riesgo de desarrollar la patología quienes no hacen ejercicio con frecuencia, son obesos y tienen aumento de las grasas en la sangre (colesterol y triglicéridos). Por ello cobra especial importancia la recomendación de la comunidad médica a la población de reducir el sobrepeso y aplicar un régimen de actividad física, ya que esta mejora la síntesis de los azúcares en el cuerpo (27).

## **FACTORES DE RIESGO PARA DIABETES MELLITUS TIPO 2**

- Antecedentes familiares de diabetes (padres o hermanos con diabetes tipo 2).
- Densidad (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>).
- Inactividad física habitual.
- Raza o etnicidad (estadounidense de raza negra, latino, indígena norteamericano,

ascendencia asiática, isleño del Pacífico).

- HbA1c de 5.7 a 6.4%.
- Antecedentes de Diabetes Mellitus Gestacional
- Hipertensión (presión arterial  $\geq 140/90$  mmHg).
- Concentración de colesterol de HDL  $< 35$  mg, concentración de triglicéridos  $> 250$  mg o ambas situaciones.
- Síndrome de ovario poliquístico o acantosis nigricans.
- Antecedentes de enfermedad cardiovascular (16, 17, 27).

## **FISIOPATOLOGÍA DE DIABETES MELLITUS TIPO 2**

La DM 2 se caracteriza por alteración en la secreción de insulina, resistencia a la misma, producción excesiva de glucosa hepática, metabolismo anormal de grasa e inflamación sistémica leve. La obesidad, en particular la visceral o central (demostrada por el índice cintura-cadera), es muy frecuente en la DM 2 ( $\geq 80\%$  de los pacientes tiene obesidad). En las etapas iniciales del trastorno, la tolerancia a la glucosa se mantiene casi normal, a pesar de la resistencia a la insulina, porque las células  $\beta$  del páncreas compensan mediante el incremento en la producción de insulina (14, 16, 27).

Conforme avanzan la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria, los islotes pancreáticos son incapaces de mantener el estado hiperinsulinémico. Un descenso adicional en la secreción de insulina y un incremento en la producción hepática de glucosa conducen a la diabetes manifiesta con hiperglucemia en ayuno. Al final sobreviene la falla celular  $\beta$ . Como consecuencia de la supresión inadecuada de insulina, existe producción excesiva de glucagón y se aumenta la producción de glucosa hepática. Aunque tanto la resistencia a la insulina como la secreción alterada de insulina contribuyen a la patogenia de la DM 2, la contribución de cada una varía de una persona a otra (14, 16, 27).

La DM 2 es un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por grados variables de resistencia a la insulina, menor secreción de dicha hormona y una mayor producción de glucosa hepática. Diversos defectos genéticos y metabólicos en la acción, secreción o

ambas funciones de la insulina causan el fenotipo común de hiperglucemia en la DM 2 y tienen grandes posibilidades terapéuticas en la época actual, en que se dispone de fármacos para corregir o modificar trastornos metabólicos específicos (17, 27).

La DM 2 es precedida por un periodo de deterioro progresivo de homeostasis de la glucosa, seguido del desarrollo de hiperglucemia que excede el umbral para el diagnóstico clínico. En términos de diabetes tipo 2, esta fase se conoce como prediabetes y se clasifica de manera más específica como una alteración de las concentraciones de glucosa en ayuno o como intolerancia a la glucosa (17, 27).

## **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2**

- Síntomas de diabetes más concentración de glucemia al azar (200 mg)
- Glucosa plasmática en ayuno (126 mg).
- Hemoglobina A1c >6.5%
- Glucosa plasmática a las 2 h (200 mg) durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa con 75 g de glucosa (14, 16, 17, 28, 29, 30, 31, 32, 33).

## **TRATAMIENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2**

La atención integral de la Diabetes Mellitus tipos 2 requiere mucha atención en la nutrición, ejercicio y vigilancia del control glucémico, pero por lo general también incluye fármacos reductores de la glucemia (2, 14, 33).

La atención del paciente con DM 2 debe prestar atención también al tratamiento de los trastornos asociados con este tipo de diabetes (obesidad, hipertensión, dislipidemia, patología cardiovascular) y a la detección y tratamiento de las complicaciones específicas de la diabetes. Tiene importancia capital la reducción del riesgo cardiovascular, porque ésta es la primera causa de muerte en tales pacientes (2, 14, 34).

El tratamiento de la DM 2 debe comenzar con tratamiento nutricional médico. También un régimen de ejercicios para mejorar la sensibilidad a la insulina y estimular la pérdida de

peso. Entre las estrategias farmacológicas para tratar la DM 2 se encuentran los fármacos hipoglucemiantes orales, insulina y otros medicamentos que mejoren el control de la glucemia (14, 35).

La DM 2 es una enfermedad progresiva que al final obliga a utilizar múltiples terapéuticos y a menudo insulina en la mayoría de los pacientes (14, 34, 35).

## **OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2**

- Eliminar los síntomas relacionados con la hiperglucemia.
- Eliminar o reducir las complicaciones de microvasculares o macrovasculares a largo plazo.
- Permitir al paciente un estilo de vida tan normal como sea posible (14, 16, 35).

Para lograr estos objetivos, el médico debe identificar una meta de control glucémico en cada paciente, proporcionarle los recursos de educación y fármacos para lograr este nivel, y vigilar y tratar las complicaciones relacionadas con la DM 2. La atención del paciente con DM 2 requiere un equipo interdisciplinario. Para el éxito de este equipo es fundamental la participación del paciente, de sus aportaciones y de su entusiasmo, todos ellos esenciales para un tratamiento óptimo de la diabetes (14, 25, 34, 35).

Los miembros del equipo de salud incluyen el médico de atención primaria, el endocrinólogo o diabetólogo, o ambos, un educador en diabetes certificado, un especialista en nutrición y un psicólogo. Además, cuando surgen complicaciones de la DM 2, es esencial la colaboración de subespecialistas con experiencia en las complicaciones relacionadas con DM 2 (lo que incluye oftalmólogos, neurólogos, podiatras, nefrólogos, cirujanos de trasplante, cardiólogos y cirujanos cardiovasculares) (14, 25, 34, 35).

Los pacientes con DM tipo 2 deben recibir educación sobre nutrición, ejercicio, apoyo psicosocial y cuidados de la diabetes durante su enfermedad, así como de los medicamentos hipoglucemiantes (14, 25, 34, 35).

La American Diabetes Association (ADA) utiliza el término “tratamiento del estilo de vida” para hacer referencia a aspectos de la atención de la diabetes lo que incluye: Capacitación sobre la diabetes y apoyo para el tratamiento de la diabetes por el propio paciente; Tratamiento nutricional, y Tratamiento psicosocial (14, 36).

## **TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2**

### **RECOMENDACIONES NUTRICIONALES PARA ADULTOS CON DIABETES O PREDIABETES**

- Guías dietéticas generales: Hortalizas, frutas, granos enteros, leguminosas, lácteos con bajo contenido de grasa, ricos en fibra, con bajo contenido glucémico.
- Grasa en la dieta (se desconoce el % óptimo de la dieta, debe ser individualizado) Dieta estilo Mediterráneo, rica en ácidos grasos monoinsaturados. Consumo mínimo de grasa trans.
- Carbohidratos en la dieta (se desconoce el % óptimo de la dieta, debe ser individualizado) Vigilar el consumo de carbohidratos respecto a las calorías.
- Pueden consumirse alimentos que contengan sacarosa, con ajustes en la dosis de insulina, pero debe minimizarse su ingestión.
- Calcular gramos de carbohidratos en la dieta (DM 1).
- Usar el índice glucémico para predecir cómo el consumo de un alimento particular puede afectar la glucemia.
- Es preferible la fructosa sobre la sacarosa.
- Proteína en la dieta (se desconoce el % de la dieta, debe ser individualizado).
- Puede ser de utilidad el uso de edulcorantes con bajo contenido calórico y sin valor nutricional.

- No se recomiendan suplementos habituales de vitaminas, antioxidantes u oligoelementos.
- Se recomienda que el consumo de sodio sea similar al de la población general (14, 34, 36, 37).

## **EJERCICIO**

Éste tiene múltiples beneficios, entre ellos disminución del riesgo cardiovascular y de la presión arterial, conservación de la masa muscular, reducción de la grasa corporal y pérdida de peso. El ejercicio también es útil para disminuir la glucosa plasmática (durante el ejercicio y después de él) y aumentar la sensibilidad a la insulina. En los pacientes con diabetes, la ADA recomienda cada semana 150 min (distribuidos como mínimo en 3 días) de ejercicios aeróbicos sin pausas mayores de 2 días. Se recomiendan los ejercicios de resistencia, flexibilidad y equilibrio, así como disminuir las conductas sedentarias a lo largo del día (24, 36, 37).

## **TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2**

### **FÁRMACOS HIPOGLUCEMIANTES ORALES**

Los progresos en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 han generado enorme entusiasmo por los hipoglucemiantes orales que actúan en diversos procesos fisiopatológicos en ese tipo de DM. Con base en sus mecanismos de acción, estos fármacos se dividen en compuestos que aumentan la secreción de insulina, los que reducen la producción de glucosa, los que aumentan la sensibilidad a la insulina, los que intensifican la acción de GLP-1 y los que inducen la excreción urinaria de glucosa (14, 34, 35, 37).

## **BIGUANIDAS**

### **METFORMINA**

#### **MECANISMO DE ACCIÓN**

Tienen efecto antihiper glucemiante a través de acciones extra-pancreáticas. Su principal mecanismo de acción es aumentando la sensibilidad a la insulina en tejido hepático: disminución de la glucogenolisis (liberación hepática de glucosa) y neoglucogénesis (formación de glucosa a partir de otros sustratos como aminoácidos o glicerol). También aumenta la sensibilidad a la insulina en tejido periférico (principalmente en músculo), directa e indirectamente (por disminución del efecto tóxico de la hiperglucemia) (2, 3, 4, 35, 36, 38, 39).

La metformina no tiene efecto directo sobre la célula beta. Tiene otros efectos no bien conocidos, por los que ejerce su acción antihiper glucemiante (efecto anorexígeno, disminución de absorción intestinal de glucosa) (2, 3, 4, 35, 36, 38, 39).

#### **EFECTOS SECUNDARIOS**

Alteraciones gastrointestinales: (diarreas, náuseas, vómitos, dolor abdominal), Alteraciones gustativas, Acidosis láctica (Descrita fundamentalmente con la fenformina y butformina), efecto anorexígeno, otros más raros: sabor metálico y reducción de los niveles de vitamina B12 (2, 3, 4, 35, 36, 38, 39).

Los problemas gastrointestinales, fundamentalmente diarrea y disconfort abdominal, son el principal efecto adverso y ocurren en el 20-30% de los pacientes. Suelen ser moderados y transitorios, y se pueden minimizar disminuyendo la dosis. En un 5% de los pacientes no se consigue la tolerancia y hay que retirar la medicación. La metformina puede interferir con la absorción de vitamina B12, pero raramente esto tiene significación clínica. La acidosis láctica es rara cuando se usa correctamente (2, 3, 4, 35, 36, 38, 39).

## **CONTRAINDICACIONES**

**ABSOLUTAS:** Insuficiencia renal (creatinina en plasma > 1,4 mg/dl en varones o > 1,3 mg/dl en mujeres, o filtrado glomerular < 60 ml/m en ficha técnica, aunque en actualmente la mayoría de las guías aceptan el límite de 30 ml/m), alcoholismo, insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria, desnutrición importante, gestación o lactancia (2, 3, 4, 35, 36, 38, 39).

**RELATIVAS:** Uso de contrastes yodados, frecuentes infecciones, insuficiencia cardiaca congestiva, preparación quirúrgica. En todos estos casos está contraindicada temporalmente mientras dure la situación. Es importante advertir al paciente que debe suprimir la toma de biguanidas 24-48 horas antes de una intervención quirúrgica y del empleo de pruebas con contraste (2, 3, 4, 35, 36, 38, 39).

## **SULFONILUREAS**

### **CLORPROPAMIDA**

#### **MECANISMO DE ACCIÓN**

Estimula la liberación de insulina por célula  $\beta$ -pancreática y potencia los efectos de insulina a nivel de tejidos. Inhibe gluconeogénesis hepática (2, 6, 7, 8, 9, 34, 35, 36, 39).

#### **EFFECTOS SECUNDARIOS**

Prurito, reacciones cutáneas, ictericia colestática, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa (2, 6, 7, 8, 9, 34, 35, 36, 39).

## **CONTRAINDICACIONES**

Diabetes complicada con cetosis, embarazo, infecciones, intervenciones quirúrgicas, en las formas inestables, juveniles y coma diabético, hepatopatías, disfunciones renales, tiroideas graves (2, 6, 7, 8, 9, 34, 35, 36, 39).

## **GLISENTIDA**

### **MECANISMO DE ACCIÓN**

Estimula la secreción de insulina por células  $\beta$  del páncreas y potencia la insulina endógena a nivel periférico (2, 6, 7, 8, 9, 34, 35, 36, 39).

### **EFECTOS SECUNDARIOS**

Náuseas, sensación de plenitud, anorexia (2, 6, 7, 8, 9, 34, 35, 36, 39).

### **CONTRAINDICACIONES**

Descompensación metabólica grave, trastornos graves de función renal o hepática, diabetes juvenil (2, 6, 7, 8, 9, 34, 35, 36, 39).

## **GLIBENCLAMIDA**

### **MECANISMO DE ACCIÓN.**

Estimula la secreción de insulina por células  $\beta$  del páncreas. Reduce la producción hepática de glucosa y aumenta la capacidad de unión y de respuesta de la insulina en tejidos periféricos (2, 6, 7, 8, 9, 34, 35, 36, 39).

### **REACCIONES ADVERSAS**

Molestias visuales transitorias (al inicio); hipersensibilidad; náuseas, vómitos, hiperacidez gástrica, dolor epigástrico, anorexia, estreñimiento, diarrea; prurito, eritema, dermatitis, erupciones exantemáticas (2, 6, 7, 8, 9, 34, 35, 36, 39).

**Raras:** anemia hemolítica y aplásica, leucopenia, linfocitosis, trombocitopenia, porfiria; ictericia colestásica, hepatitis; aumento de transaminasas (2, 6, 7, 8, 9, 34, 35, 36, 39).

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a glibenclamida, sulfonilureas, derivados de sulfonamida (sulfamidas, tiazidas). DM 1, cetoacidosis diabética, precoma y coma diabéticos, insuficiencia renal/insuficiencia hepática graves. Embarazo. Lactancia. Concomitancia con bosentán

(elevación de enzimas hepáticas). Pacientes hiperglucémicos sometidos a intervenciones quirúrgicas o en los que aparezca infección severa o traumatismo grave (2, 6, 7, 8, 9, 34, 35, 36, 39).

## **TOLBUTAMIDA**

### **MECANISMO DE ACCIÓN**

Actúa estimulando el tejido pancreático para secretar insulina. La administración de tolbutamina aumenta la concentración de insulina en la vena pancreática, causa desgranulación de las células  $\beta$ , un fenómeno asociado a la mayor producción de insulina, potencia los efectos tisulares de la insulina, incrementando la penetración de la glucosa en el interior de las células. Se absorbe fácilmente por el tracto gastrointestinal, se puede detectar en la sangre a los 30 minutos de su administración oral; las concentraciones máximas se alcanzan de 3 a 5 horas. La droga está ligada a las proteínas del plasma (2, 6, 7, 8, 9, 34, 35, 36, 39).

Tolbutamina se oxida en el organismo a butil-p-carboxifenil-sulfonilurea, que es un producto de excreción importante. Su excreción es por vía renal. Su vida media es aproximadamente de 6 horas. Se metaboliza en el hígado (2, 6, 7, 8, 9, 34, 35, 36, 39).

### **REACCIONES ADVERSAS**

Al inicio del tratamiento pueden presentarse trastornos de la visión, síntomas de hipoglucemia por dosis excesiva (ansiedad, escalofríos, debilidad, náusea, piel fría y pálida, sudoración fría, taquicardia) (2, 6, 7, 8, 9, 34, 35, 36, 39).

### **CONTRAINDICACIONES**

Diabetes inestable (juvenil) tipo I (insulinodependiente), coma diabético; descompensación metabólica de origen diabético; cetoacidosis o precoma, estados hipoglucémicos; insuficiencia renal (creatinina sérica  $> 2$  mg/dl), hipersensibilidad a la tolbutamida; porfiria aguda; Embarazo y Lactancia; se recomienda precaución en caso de disfunción hepática y si la paciente desea embarazarse, infecciones, quemaduras o traumas severos, cirugía mayor (2, 6, 7, 8, 9, 34, 35, 36, 39).

## **GLIPIZIDA**

### **MECANISMO DE ACCIÓN**

Estimula la excreción insulínica por parte de células  $\beta$ -pancreáticas (2, 6, 7, 8, 9, 34, 35, 36, 39).

### **EFECTOS SECUNDARIOS**

Hipoglucemia; náuseas, diarrea, dolor en la parte superior del abdomen, dolor abdominal (2, 6, 7, 8, 9, 34, 35, 36, 39).

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad; diabetes tipo mellitus tipo 1; cetoacidosis diabética; coma diabético (2, 6, 7, 8, 9, 34, 35, 36, 39).

## **GLIQUIDONA**

### **MECANISMO DE ACCIÓN**

Estimula la secreción de insulina a nivel de célula pancreática (2, 6, 7, 8, 9, 34, 35, 36, 39).

### **EFECTOS SECUNDARIOS**

Hipoglucemia (2, 6, 7, 8, 9, 34, 35, 36, 39).

### **CONTRAINDICACIONES**

Diabetes por déficit de insulina en infancia y adolescencia, coma diabético, desviación metabólica importante con tendencia a acidosis, embarazo, alergias a sulfamidas. Insuficiencia renal grave (2, 6, 7, 8, 9, 34, 35, 36, 39).

## **GLICLAZIDA**

### **MECANISMO DE ACCIÓN**

Reduce la glucemia estimulando la secreción de insulina por células  $\beta$  de islotes de Langerhans. El aumento de secreción de insulina postprandial y de péptido C persiste después de 2 años de tratamiento (2, 6, 7, 8, 9, 34, 35, 36, 39).

## **EFECTOS SECUNDARIOS**

Hipoglucemia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea, estreñimiento (2, 6, 7, 8, 9, 34, 35, 36, 39).

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a gliclazida o a otras sulfonilureas o a sulfamidas. Insuficiencia renal o insuficiencia hepática graves, diabetes tipo 1, precoma y coma diabético, cetoacidosis diabética, concomitancia con miconazol, lactancia (2, 6, 7, 8, 9, 34, 35, 36, 39).

## **GLIMEPIRIDA**

### **MECANISMO DE ACCIÓN**

Hipoglucemiante; estimula la liberación de insulina por células  $\beta$  pancreáticas (14, 23, 28, 40, 41, 42, 43, 36, 39).

## **EFECTOS SECUNDARIOS**

Mareos, náuseas, diarrea (2, 6, 7, 8, 9, 34, 35, 36, 39).

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a glimepirida, otras sulfonilureas o sulfonamidas. Diabetes insulino-dependiente, coma diabético, cetoacidosis, insuficiencia renal e insuficiencia hepática graves (requieren cambio a insulina). Embarazo y lactancia (2, 6, 7, 8, 9, 34, 35, 36, 39).

## **INHIBIDORES DE LA DDP-4**

### **SITAGLIPTINA**

#### **MECANISMO DE ACCIÓN**

Pertenece a una clase de antihiper glucemiantes orales que se denominan inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4). La mejoría del control glucémico observada podría estar mediada por un aumento de los niveles de hormonas incretinas activas (2, 17, 34, 35, 39).

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

Hipoglucemia, dolor de cabeza. Además, con frecuencia rara: trombocitopenia (2, 17, 34, 35, 39).

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo (2, 17, 34, 35, 39).

## **VILDAGLIPTINA**

### **MECANISMO DE ACCIÓN**

Inhibición rápida y completa de actividad de DPP-4, aumentando así niveles endógenos postprandiales, y en ayunas de hormonas incretinas GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón) y GIP (polipéptido insulínotropo dependiente de glucosa). El aumento de niveles endógenos de hormonas incretinas, potencia sensibilidad a glucosa de células  $\beta$ , favoreciendo secreción de insulina dependiente de glucosa (2, 17, 34, 35, 39).

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

Con metformina: temblor, cefalea, mareos, náuseas, hipoglucemia. Con sulfonilurea: temblor, cefalea, mareos, astenia, hipoglucemia. Con tiazolidindiona: aumento de peso, edema periférico. En monoterapia: mareos. Con metformina + sulfonilurea: hipoglucemia, mareos, temblor, hiperhidrosis, astenia. Con insulina: disminución de glucosa en sangre, cefalea, escalofríos, náuseas, ERGE. Post-comercialización: PFH alteradas y hepatitis, urticaria, pancreatitis, lesiones de piel bullosas y exfoliativas, penfigoide ampolloso (2, 17, 34, 35, 39).

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo (2, 17, 34, 35, 39).

## **SAXAGLIPTINA**

### **MECANISMO DE ACCIÓN**

Inhibidor de DPP-4 muy potente, selectivo, reversible y competitivo (2, 17, 34, 35, 39).

## **EFECTOS SECUNDARIOS**

Infección del tracto respiratorio alto y urinario, gastroenteritis, sinusitis; mareo, cefalea, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, erupción cutánea, fatiga (2, 17, 34, 35, 39).

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad o antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo reacción anafiláctica, shock anafiláctico y angioedema, a cualquier inhibidor de la 4-dipeptidil peptidasa (2, 17, 34, 35, 39).

## **ALOGLIPTINA**

### **MECANISMO DE ACCIÓN**

Alogliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la DPP-4, >10 000 veces más selectiva para DPP-4 que para otras enzimas relacionadas, incluidas DPP-8 y DPP-9. La enzima DPP-4 es la principal enzima involucrada en la rápida degradación de las hormonas incretinas, el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), que son liberados por el intestino y cuyos niveles se elevan en respuesta a la ingesta de alimentos (2, 17, 34, 35, 39).

El GLP-1 y el GIP aumentan la biosíntesis de la insulina y la secreción de las células betas pancreáticas, en tanto el GLP-1 además inhibe la secreción de glucagón y la producción de glucosa hepática (2, 17, 34, 35, 39).

En consecuencia, alogliptina mejora el control glucémico a través de un mecanismo dependiente de la glucosa, por el cual se mejora la liberación de insulina y se suprimen los niveles de glucagón cuando los niveles de glucosa son elevados (2, 17, 34, 35, 39).

## **EFECTOS SECUNDARIOS**

Infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, dolor abdominal, ERGE, prurito, erupción (2, 17, 34, 35, 39).

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad o antecedentes de una reacción grave de hipersensibilidad, entre las que se incluyen reacción anafiláctica, shock anafiláctico y angioedema, a cualquier inhibidor de la dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4) (2, 17, 34, 35, 39).

## **LINAGLIPTINA**

### **MECANISMO DE ACCIÓN**

Inhibidor de DPP-4, enzima implicada en inactivar hormonas incretinas. Aumenta la secreción de insulina y disminuye la de glucagón con un comportamiento glucosa dependiente, lo que produce una mejora de la homeostasis de la glucosa (2, 17, 34, 35, 39).

### **EFFECTOS SECUNDARIOS**

Aumento de la lipasa, hipoglucemia cuando se asocia con metformina y una sulfonilurea (2, 17, 34, 35, 39).

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo (2, 17, 34, 35, 39).

## **GEMIGLIPTINA**

### **MECANISMO DE ACCIÓN**

Inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4): reduce la cantidad de azúcar en la sangre de pacientes adultos con diabetes tipo 2 (2, 17, 34, 35, 39).

### **EFFECTOS SECUNDARIOS**

Hipoglucemia (2, 17, 34, 35, 39).

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad. Diabetes tipo 1. Cetoacidosis diabética (2, 17, 34, 35, 39).

## **INHIBIDORES DE LA ALFA GLUCOSIDASA**

### **ACARBOSA**

#### **MECANISMO DE ACCIÓN**

Pseudotetrasacárido de origen microbiano. Inhibe alfa-glucosidasas intestinales, retrasa de modo dosis dependiente la digestión de disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos. La glucosa derivada se libera y pasa a sangre más lentamente, reduciéndose y retrasando el aumento postprandial de glucosa (2, 17, 34, 35, 39).

#### **EFFECTOS SECUNDARIOS**

Flatulencia, dolor gastrointestinal y abdominal, diarrea (2, 17, 34, 35, 39).

#### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad. Insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal grave, Colon irritable, úlcera colónica, obstrucción intestinal parcial o predispuesta a obstrucción intestinal (2, 17, 34, 35, 39).

### **MIGLITOL**

#### **MECANISMO DE ACCIÓN**

Inhibidor reversible de alfa-glucosidasas intestinales. La digestión de carbohidratos complejos en monosacáridos absorbibles en el intestino delgado se retrasa de forma dosis dependiente. No estimula secreción de insulina pancreática (2, 17, 34, 35, 39).

#### **EFFECTOS SECUNDARIOS**

Flatulencia, diarrea, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento, dispepsia, aumento de transaminasas (2, 17, 34, 35, 39).

#### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad. Insuficiencia renal grave, Enfermedad inflamatoria intestinal, úlcera colónica, obstrucción intestinal parcial o predispuestos a obstrucción intestinal; enfermedad

intestinal crónica asociada con alteraciones importantes de digestión o absorción; hernias importantes. Niños < 18 años, lactancia (2, 17, 34, 35, 39).

## **TIAZOLIDINEDIONAS**

### **ROSIGLITAZONA**

#### **MECANISMO DE ACCIÓN**

Reduce la glucemia disminuyendo la resistencia a la insulina en el tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado (2, 3, 12, 17, 34, 35, 40, 41).

#### **EFFECTOS SECUNDARIOS**

Anemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, aumento de peso, aumento de apetito, isquemia cardiaca, estreñimiento, fracturas óseas, edema (2, 3, 12, 17, 34, 35, 40, 41).

#### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad, insuficiencia cardiaca o historia de la misma (clases I a IV NYHA), síndrome coronario agudo (angina inestable, IAMSEST e IAMCEST), insuficiencia hepática, cetoacidosis diabética o precoma diabético (2, 3, 12, 17, 34, 35, 40, 41).

### **PIOGLITAZONA**

#### **MECANISMO DE ACCIÓN**

Activa receptores nucleares específicos (receptor gamma activado por un proliferador de peroxisoma), produciendo un aumento de sensibilidad a insulina de células hepáticas, tejido adiposo y músculo esquelético en animales. Reduce producción de glucosa hepática y aumenta utilización de glucosa periférica en casos de resistencia a insulina (2, 3, 12, 17, 34, 35, 40, 41).

#### **EFFECTOS SECUNDARIOS**

Infecciones tracto respiratorio superior; aumento de peso, hipoestesia, fractura ósea. En monoterapia, además: anomalías de visión. Con metformina, además: anemia, anomalías de

visión, artralgia, cefalea, hematuria, disfunción eréctil. Con sulfonilurea, además: flatulencia, mareo. Con metformina y sulfonilurea, además: hipoglucemia, aumento CPK, artralgia. Con insulina, además: edema, hipoglucemia, bronquitis, artralgia, dolor de espalda, disnea, insuficiencia cardíaca (2, 3, 12, 17, 34, 35, 40, 41).

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca o historia de la misma (NYHA, grado I a IV), cetoacidosis diabética, cáncer de vejiga activo o antecedente del mismo, hematuria macroscópica no filiada (2, 3, 12, 17, 34, 35, 40, 41).

## **INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR 2 DE SODIO-GLUCOSA (SLGT2)**

### **DAPAGLIFLOZINA**

#### **MECANISMO DE ACCIÓN**

Dapagliflozina es un inhibidor selectivo y reversible muy potente del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2) (2, 34, 35, 41).

#### **EFECTOS SECUNDARIOS**

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas o del tracto urinario, hipoglucemia (cuando se usa con sulfonilurea o insulina), mareos, dolor de espalda, disuria, poliuria; aumento del hematocrito, dislipidemia (2, 34, 35, 41).

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo (2, 34, 35, 41).

### **CANAGLIFLOZINA**

#### **MECANISMO DE ACCIÓN**

El transportador SGLT2, expresado en los túbulos renales proximales, es responsable de la mayor parte de la reabsorción de la glucosa filtrada desde la luz de los túbulos. Se ha demostrado que los pacientes con diabetes presentan una mayor reabsorción renal de

glucosa que puede contribuir a una elevación persistente de las concentraciones de glucosa en sangre. Canagliflozina es un inhibidor del SGLT2 activo por vía oral (2, 34, 35, 41).

Al inhibir al SGLT2, canagliflozina hace que disminuya la reabsorción de la glucosa filtrada y reduce el umbral renal para la glucosa, con lo que aumenta la EUG y disminuye las concentraciones plasmáticas de glucosa anteriormente elevadas por este mecanismo independiente de la insulina en pacientes con diabetes tipo 2. El aumento de la EUG con la inhibición del SGLT2 se traduce también en diuresis osmótica, de forma que el efecto diurético hace que descienda la presión arterial sistólica; además, el aumento de la EUG produce pérdida calórica y, por consiguiente, una reducción del peso, como se ha demostrado en estudios de pacientes con diabetes tipo 2 (2, 34, 35, 41).

### **EFECTOS SECUNDARIOS**

Hipoglucemia en combinación con insulina o sulfonilurea, estreñimiento, sed, náuseas, poliuria o polaquiuria, infección del tracto urinario, candidiasis vulvovaginal, balanitis o balanopostitis, dislipidemias, aumento del hematocrito (2, 34, 35, 41).

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo (2, 34, 35, 41).

### **EMPAGLIFLOZINA**

#### **MECANISMO DE ACCIÓN**

Empagliflozina es un inhibidor competitivo reversible y selectivo altamente potente del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). Empagliflozina no inhibe otros transportadores de glucosa importantes para el transporte de glucosa a los tejidos periféricos y es 5.000 veces más selectivo para el SGLT2 que para el SGLT1, el transportador más importante responsable de la absorción de glucosa en el intestino. El SGLT2 se encuentra altamente expresado en el riñón, mientras que la expresión en otros tejidos es inexistente o muy baja. Es responsable, como transportador predominante, de la reabsorción de glucosa tras la filtración glomerular para devolverla a la circulación (2, 34, 35,

41).

En los pacientes con diabetes tipo 2 e hiperglucemia, se filtra y reabsorbe una mayor cantidad de glucosa. La empagliflozina mejora el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 al reducir la reabsorción renal de glucosa. La cantidad de glucosa eliminada por el riñón mediante este mecanismo glucurético depende de la concentración de glucosa en sangre y de la TFG. La inhibición del SGLT2 en pacientes con diabetes tipo 2 e hiperglucemia conduce a un exceso de excreción de glucosa por la orina. Además, el inicio de la administración de empagliflozina aumenta la excreción de sodio, que da lugar a diuresis osmótica y a un volumen intravascular reducido (2, 34, 35, 41).

### **EFFECTOS SECUNDARIOS**

Candidiasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales, infección del tracto urinario (incluyendo pielonefritis y urosepsis), hipoglucemia (cuando se usa con sulfonilurea o insulina), sed, prurito (generalizado), exantema, aumento de la micción, aumento de los lípidos en suero (2, 34, 35, 41).

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo (2, 34, 35, 41).

### **METAS DE CONTROL EN DIABETES MELLITUS TIPO 2**

El objetivo de control glucémico (reflejado por la HbA1c) se debe individualizar, y el clínico debe establecer las metas del tratamiento junto con el paciente después de considerar varios aspectos médicos, sociales y del estilo de vida. La ADA llama a esto una estrategia centrada en el paciente, y otras organizaciones como la IDF y la American Association of Clinical Endocrinologists también sugieren un control glucémico individualizado (14, 34, 35, 42, 43).

Factores importantes a considerar incluyen la edad del paciente y su capacidad para comprender e implementar regímenes terapéuticos complejos, presencia y gravedad de complicaciones de diabetes, enfermedad cardiovascular conocida, capacidad de reconocer

síntomas de hipoglucemia, presencia de enfermedades asociadas u otros tratamientos que podrían afectar la supervivencia en respuesta al tratamiento, estilo de vida, ocupación (posibles consecuencias de experimentar hipoglucemia durante el trabajo) y nivel de apoyo disponible por familiares y amigos) (14, 34, 35, 42, 43).

En general, la ADA sugiere que el objetivo glucémico es alcanzar HbA1c lo más cercana a lo normal como sea posible, reduciendo el riesgo de hipoglucemia significativa. En la mayor parte de los pacientes la cifra ideal de HbA1c debe ser <7%, y para algunos con un objetivo más estricto  $\leq 6.5\%$  (14, 34, 35, 42, 43).

- Control de la glucemia.
- HbA1c <7.0%.
- Glucosa plasmática capilar preprandial (80-130 mg/dL).
- Glucosa plasmática capilar postprandial (<180 mg/dL).
- Presión arterial <140/90 mm Hg (14, 34, 35, 42, 43).

## **COMPLICACIONES EN DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Las complicaciones relacionadas con la diabetes afectan a numerosos sistemas e influyen de manera importante sobre la morbilidad y la mortalidad asociada con la enfermedad. Durante muchos años, la diabetes ha sido la causa principal de ceguera en adultos, de insuficiencia renal y de amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores. Más recientemente, la diabetes ha surgido como un cofactor importante de cardiopatía coronaria (14, 44).

Las complicaciones asociadas con diabetes no aparecen hasta la segunda década de hiperglucemia. En cambio, el riesgo de cardiopatía coronaria asociado con diabetes, relacionado en parte a la resistencia a la insulina, puede desarrollarse antes de que la hiperglucemia se haya establecido. Debido a que la diabetes mellitus tipo 2 a menudo tiene un periodo asintomático de hiperglucemia antes de ser diagnosticada, muchos individuos

afectados ya presentan complicaciones relacionadas con la glucemia y la resistencia a la insulina cuando se realiza el diagnóstico (14, 44).

Por fortuna es posible prevenir o retrasar la progresión de gran parte de dichas complicaciones mediante la dieta, el ejercicio, la detección temprana, un control glucémico agresivo y esfuerzos para minimizar el riesgo de complicaciones. Estudios recientes muestran una disminución de las complicaciones relacionadas con diabetes en individuos, pero esto es atenuado por el incremento en el número de sujetos con diabetes. Las complicaciones de la diabetes se dividen en vasculares y no vasculares (45).

Las que involucran a los vasos sanguíneos se dividen en microvasculares (retinopatía, neuropatía y nefropatía) y macrovasculares (cardiopatía coronaria, arteriopatía periférica y enfermedad vascular cerebral) (44, 45).

Las complicaciones microvasculares son características de la Diabetes Mellitus, mientras que las macrovasculares tienen características fisiopatológicas que se comparten con la población general y la diabetes (44, 45).

Las complicaciones no vasculares incluyen infecciones, alteraciones cutáneas y pérdida de la audición. Algunos estudios sugieren que la DM 2 incrementa el riesgo de experimentar demencia o alteraciones de las funciones cognitivas (44, 45).

## **ATENCIÓN MÉDICA CONTINUA E INTEGRAL DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

- Control glucémico óptimo y tratamiento individualizado.
- Auto vigilancia de la glucemia (con frecuencia individualizada).
- Pruebas de HbA1c (2-4 veces al año).
- Tratamiento del estilo de vida en la atención de la diabetes, lo que incluye: Capacitación y apoyo para tratamiento de la diabetes por el propio paciente, terapia

nutricional, actividad física, atención psicosocial, lo que incluye valoración de depresión y ansiedad.

- Detección, prevención o tratamiento de las complicaciones relacionadas con la diabetes, lo que incluye: Examen ocular (cada 1 o 2 años). Examen de los pies (1-2 veces/año por parte del médico, diario por parte del paciente). Detección de nefropatía diabética (anual). Pruebas para nefropatía relacionada con diabetes (anual).

- Tratamiento de las enfermedades relevantes para la diabetes, lo que incluye: Medición de la presión sanguínea (trimestral). Perfil de lípidos (anual). Considera tratamiento antiplaquetario. Inmunizaciones para influenza, neumococos y hepatitis B <sup>(14, 17, 32, 34, 37, 42, 46)</sup>.

## **A) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En la actualidad un extenso número de pacientes adscritos a la UMF46 del IMSS se encuentran en control con alguno de los diferentes antidiabéticos orales por diabetes mellitus tipo 2, se piensa que más del 50% de estos pacientes presentara algún efecto secundario generado por los antidiabéticos orales.

En México la diabetes mellitus tipo 2 es uno de los principales motivos de consulta en el 1er nivel de atención, esto se ve reflejado en el alto número de ingresos al servicio de urgencias de pacientes con presencia de algún efecto secundario por el uso de estos medicamentos, así como también se ve reflejado en el alto índice de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la consulta externa del servicio de medicina familiar.

Actualmente no se cuenta con un registro estadístico sobre la prevalencia de los efectos secundarios por antidiabéticos orales en los pacientes con diabetes tipo 2 de la UMF46 del IMSS por lo que es necesario determinar los principales efectos secundarios y cuáles son los principales antidiabéticos orales que generan estos efectos. Esto será de utilidad para generar acciones que ayuden a prevenir y recudir estos síntomas no deseados por el uso de antidiabéticos orales, lo que generaría un mejor control glucémico, reduciría el número de consultas por efectos secundarios generados por los antidiabéticos orales o descontrol glucémico por abandono de tratamiento por presencia de efectos secundarios no deseados.

## **B) PREGUNTA DE INVESTIGACION**

Por tal motivo se plantea la siguiente pregunta de investigación

¿Cuál es la prevalencia de efectos secundarios por antidiabéticos orales en Diabetes Mellitus tipo 2 de la UMF46 del IMSS en Culiacán Sinaloa de Enero 2020 a diciembre 2020?

### **C) JUSTIFICACION DEL ESTUDIO**

Actualmente la Diabetes Mellitus tipo 2 se ha convertido en el problema de salud más grave que enfrenta el país. Representa el 90–95% de toda la diabetes, es una enfermedad de muy alta prevalencia en el país y es el mayor reto que enfrenta el Sistema Nacional de Salud. En México, más de 5 millones de personas mayores de 20 años padecen esta enfermedad, además de ser la primera causa de muerte en México, es la principal causa de demanda de atención médica en consulta externa, una de las principales causas de hospitalización y la enfermedad que consume el mayor porcentaje del gasto de nuestras instituciones públicas (entre 15% y 20%).

Es de vital importancia buscar de manera intencionada la existencia o no de efectos secundarios por antidiabéticos orales, debido a que estos son más comunes de lo que pensamos y el no hacerlo podría ser causa de un mal apego a tratamiento de parte de los pacientes por presentar efectos secundarios no deseados, lo que consecuentemente genera un mal control glucémico por suspensión del medicamento, esto generando que la enfermedad evolucione presentando complicaciones las cuales ocasionarían que el paciente requiera ser manejado en un 2do o 3er nivel de atención para su control

Este estudio nace en base al precedente que no existe un registro previo sobre los diversos efectos secundarios por antidiabéticos orales en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 de la UMF N°46 del IMSS. Este estudio se realizara a la población adscrita a la UMF46 del IMSS con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 en control con antidiabéticos orales, para determinar la presencia de efectos secundarios por antidiabéticos orales.

Esto ayudara a disminuir el número de consultas por sintomatología generada por desconocimiento de estos efectos, lo que disminuirá el número de medicamentos de cada paciente lo cual generara un mejor apego al tratamiento y disminuirá el abandono de este por efectos no deseados, generando un mejor control glucémico en los pacientes lo cual reducirá las complicaciones propias de la enfermedad, lo que generara una modificación en la evolución de los pacientes disminuyendo los ingresos a urgencias o días de

hospitalización por un mal control glucémico y desarrollo de complicaciones propias de la enfermedad.

Este estudio es factible y viable realizar, ya que no genera costo para la institución ni para los investigadores y contamos con la principal herramienta para la obtención de la información como lo es la población adscrita y encuestadores, la información recabada será estrictamente confidencial y para uso exclusivo de la investigación que se llevara a cabo y no tiene riesgos para la integridad del paciente.

## **D) HIPOTESIS**

### **1.- Hipótesis de trabajo**

La prevalencia de efectos secundarios por antidiabéticos orales en diabetes mellitus tipo 2 de la UMF46 del IMSS es del mayor del 60%.

### **2.- Hipótesis nula**

La prevalencia de efectos secundarios por antidiabéticos orales en diabetes mellitus tipo 2 de la UMF46 del IMSS es del menor del 60%.

## **III. OBJETIVOS**

### **A.OBJETIVO GENERAL**

Determinar la prevalencia de efectos secundarios por antidiabéticos orales en Diabetes Mellitus tipo 2 de la UMF46 del IMSS en Culiacán Sinaloa de Enero 2020 a Diciembre 2020.

### **B.OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Determinar las características sociodemográficas (edad, sexo, estado civil, ocupación) de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2
- Clasificar el estado nutricional del paciente en base al IMC
- Registrar cuáles son efectos secundarios por antidiabéticos orales por frecuencia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2
- Identificar cuál es el antidiabético oral que presenta efectos secundarios con más frecuencia

## **IV.-MATERIAL Y METODOS**

### **A.CARACTERISTICAS DEL LUGAR**

El presente estudio se llevó a cabo en pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento con antidiabéticos orales, en el lugar que ocupa la consulta externa de Medicina Familiar de la UMF 46 “Dr. Jesús Júmate Rodríguez” con domicilio en avenida Pascual Orozco esquina con Antonio Ancona S/N colonia Infonavit Cañadas en la Ciudad de Culiacán, Sinaloa, México en un periodo comprendido de enero del 2020 a diciembre de 2021 aplicando una encuesta.

### **B.TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo, transversal, tipo encuesta descriptiva

### **C.DEFINICION Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES**

#### **1.-Variables**

a) **Dependiente:** Antidiabéticos Orales.

b) **Independiente:** Efectos Secundarios.

## 2. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACION AL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDIDA
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.	Número de años cumplidos desde el nacimiento al momento del levantamiento del cuestionario  Mayor de 18 años	Cuantitativa	Discreta	- Años  > 18 años
<b>Sexo</b>	Características biológicas, anatómicas, fisiológicas y cromosómicas de los seres humanos que los definen como hombres o mujeres	-Masculino  -Femenino	Cualitativa	Nominal	-Masculino  -Femenino
<b>Escolaridad</b>	Grado máximo de estudios	Sin estudios Primaria Secundaria Preparatoria	Cualitativa	Ordinal	-Sin estudios -Primaria -Secundaria -Preparatoria

		Profesional			-Profesional
<b>Estado Civil</b>	Es la situación de las personas físicas determinada por sus relaciones de familia provenientes del matrimonio del parentesco que establece ciertos derechos y deberes.	Soltero Casado Viudo Divorciado Concubino	Cualitativa	Nominal	-Soltero -Casado - Viudo -Divorciado -Concubino
<b>Ocupación</b>	Acción o función que se desempeña para ganar el sustento o que se realizan cotidianamente.	- Ama de casa - Estudiante - Trabajador dependiente o independiente	Cualitativa	Nominal	- Ama de casa - Estudiante - Empleado - Otro
<b>Sedentarismo</b>	Estilo de vida en el cual el individuo no realiza ninguna actividad física o rutina de ejercicio	Actividad física >150min a la semana	Cualitativa	Nominal	SI NO
<b>Estado Nutricional</b>	Estado nutricional es la situación en la que se	El índice de	Cualitativa	Ordinal	IMC < 18.5 = Bajo peso IMC 18.5-24.9

	encuentra una persona en relación con la ingesta y adaptaciones fisiológicas que tienen lugar tras el ingreso de nutrientes	masa corporal (IMC) es el indicador internacional para evaluar estado nutricional en adultos IMC= Peso/Talla <sup>2</sup>			= Peso normal IMC 25.0-29.9 = Sobrepeso IMC >30.0 = Obesidad IMC >30.0 - 34.9 = Obesidad (grado 1) IMC >35.0 - 39.9 = Obesidad (grado 2) IMC >40.0 = Obesidad (grado 3)
<b>Antidiabéticos Orales</b>	Fármaco que se administra por vía oral, que actúa disminuyendo los niveles de glucemia	Acarbosa, Glibenclamida, Metformina, Pioglitazona y Rosiglitazona	Cualitativa	Nominal	Acarbosa, Glibenclamida, Metformina, Pioglitazona y Rosiglitazona
<b>Efectos Secundarios</b>	Efectos no deseados y adversos de los medicamentos.	Hipoglucemia, acidez, nauseas, sabor metálico, diarrea, aumento de peso, rash, mareos, somnolencia, cefalea, estreñimiento,	Cualitativa	Nominal	Presenta  Ausente

		vomito, distensión abdominal, flatulencias, retención de líquidos, edema.			
--	--	--	--	--	--

#### D. POBLACION DE ESTUDIO

El presente estudio se llevó a cabo en la UMF no 46 del IMSS de Culiacán, Sinaloa, en los pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento con antidiabéticos orales de la misma unidad

#### E. MUESTRA

Se interrogaron a los pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento con antidiabéticos orales de la UMF 46

##### 1. Tamaño de muestra

Formula de tamaño de muestra para una proporción

$$N = \frac{(Z\alpha)^2 (p)(q)}{\delta^2}$$

N= tamaño de muestra que se requiere

p= proporción de sujetos con posibilidad de portar el fenómeno de estudio (25% = 0.25).

q= 1-p (sujetos sin la variable de estudio) (75% = 0.75).

d2= precisión que estamos dispuestos a aceptar (0.05).

Za: Qué tanta seguridad quiero tener de que si se repite mi estudio, los resultados que obtengan sean similares (1.64)

$$N = (1.64)^2 (p \times q) / (0.05)^2$$

$$N = (2.68) (0.25) (0.75) / 0.0025$$

$$N = (2.68) (0.19) / (0.0025)$$

$$N = 0.502 / 0.0025$$

**N= 200 pacientes**

## **F.CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **1.-Criterios de inclusión**

1. Pacientes derechohabientes de la UMF46 del IMSS con diabetes mellitus tipo 2
2. Ambos sexos
3. Mayores de 18 años
4. Que desee participar en el estudio y que firme el consentimiento informado
5. Pacientes en tratamiento con antidiabéticos orales

### **2.-Criterios de exclusión**

1. Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con tratamiento a base de insulina, sin uso de antidiabéticos orales
2. Pacientes con estado mental que impidan realizar la encuesta

### **3.-Criterios de eliminación**

- 1.- Con requisito incompleto de las encuestas o cuestionarios

## **G.-MUESTREO**

No probabilístico, por conveniencia.

## **H.-DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo, transversal, tipo encuesta descriptiva para determinar la prevalencia de efectos secundarios por antidiabéticos orales en Diabetes Mellitus tipo 2 de la UMF46 del IMSS en Culiacán Sinaloa de Enero 2020 a Diciembre 2020, se eligieron pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento exclusivo con antidiabéticos orales adscritos a la UMF46 del IMSS, que sean mayores de 18 años, y que deseen participar en el estudio, se abordó a los pacientes en la sala de espera de la consulta externa o DIABETIMSS de la UMF46, los paciente fueron pesados y medidos mediante un estadiómetro para obtener su IMC para clasificar su estado nutricional en base al IMC.

Se recolectaron los datos sociodemográficos mediante una ficha de identificación en el cuestionario, los datos se recolectaron por medio de un cuestionario en el cual los pacientes señalaron con una cruz los antidiabéticos orales que toman, de igual manera señalaron con una cruz si presentan uno o más de los efectos secundarios causados por estos medicamentos, posteriormente se vaciaron los datos para registrar los resultados obtenidos, donde los resultados los utilizamos para determinar la prevalencia de efectos secundarios por antidiabéticos orales en Diabetes Mellitus tipo 2.

### **1.-Análisis de datos**

Los datos fueron recabados en una hoja de recolección de datos en Excel, posteriormente se analizaron en el paquete estadístico SPSS versión 22. Para el procesamiento de datos, utilizamos análisis descriptivos, frecuencia y porcentaje para variables cualitativas, medidas de tendencia central para variables cuantitativas. Los resultados se expresaron en tablas y gráficas.

### **2.-Implicaciones éticas**

El presente estudio se realizó conforme a las normas éticas propuestas en el reglamento de la Ley General de Salud, en Materia de Investigación para la Salud Título primero y haciendo referencia en su artículo 3º apartado II que hace referencia al conocimiento de los

vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social; Así como en su artículo 10, para Coordinar y Promover el Desarrollo Científico y Tecnológico (27).

En su título segundo que habla de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, en su artículo 13, en el cual que como conforme el respeto a la dignidad de todo ser humano y protección de sus derechos y bienestar. Con respecto en el artículo 17 esta investigación queda incluida como investigación con riesgo mínimo ya que se basa en la aplicación de exámenes físicos, e incluirá la aplicación de un consentimiento informado, tal y como se explica en su artículo 20, 21 y 22. (28)

Según la NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA-3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud de seres humanos, define los elementos mínimos que deben cumplir de manera obligaría los investigadores que realizan esta actividad en seres humanos, de acuerdo con las disposiciones que en esta materia se establecen con carácter irrenunciables para la Secretaria de Salud como autoridad sanitaria, según lo establece la propia Ley General de Salud y su reglamento en materia para investigación para la salud. (29).

Se realizó la carta de consentimiento informado en materia de investigación al documento adscrito, signado por el investigador principal, el paciente o su familiar, tutor o representante legal y dos testigos, mediante el cual el sujeto de investigación acepto participar voluntariamente en un investigación y que le sea aplicada una maniobra experimental, una vez que ha recibido la información suficiente, oportuna, clara y veras, sobre los riesgos y beneficios esperados (29).

Con base al Artículo 100 apartado I se realiza dicho protocolo de investigación en seres humanos adaptándose a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible, contribución a la solución de problemas de salud y desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica (29).

## **I.-RECURSOS HUMANOS, FINANCIEROS Y MATERIALES**

### **1. Recursos humanos**

Paul Guillermo Patiño Quiñonez matricula 99269757 residente del 3er año del curso de especialización medicina familiar en el IMSS (recolección de datos, realizar encuestas) Dr. Martin Alberto Félix Palma (revisión y asesoría en resultados, análisis y conclusión.)

### **2. Recursos materiales**

#### **a) Papelería:**

Hojas blancas, Lápices, Plumas, Sacapuntas, Corrector, Tinta para impresora, Borrador

#### **b) Equipo de Computo:**

Computadora laptop h

#### **c) Equipo electrónico:**

Una impresora hp, una copiadora, una memoria externa con puerto USB.

## **J.FACTIBILIDAD**

El presente estudio es posible realizarlo ya que se cuenta con pacientes con Diabetes tipo 2 en control con antidiabéticos orales en la consulta externa de la UMF 46 que cumplen con los requisitos de inclusión.

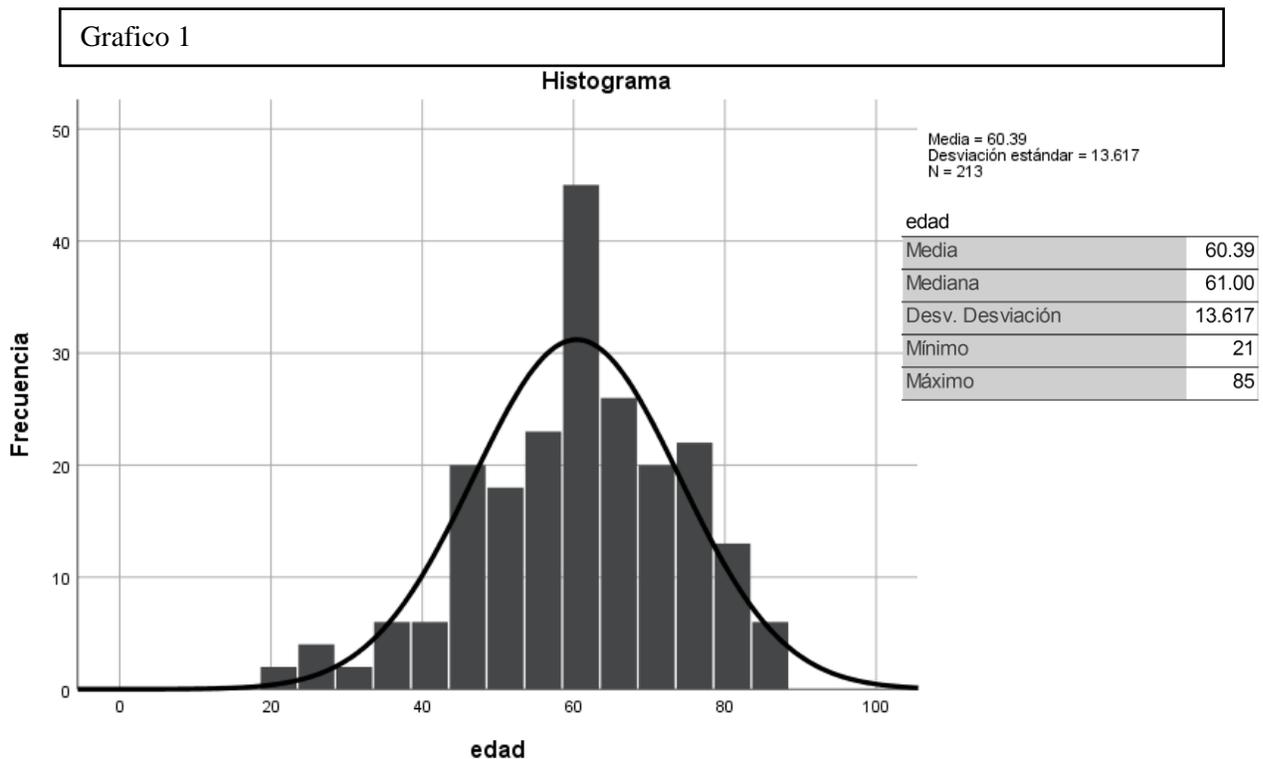
## V. RESULTADOS Y DISCUSION

### A.RESULTADOS

Se realizó un estudio de investigación en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, adscritos a la UMF 46 de Culiacán Sinaloa, que tienen tratamiento con hipoglucemiantes orales. Se seleccionaron a pacientes mayores de 18 años que utilizaran por lo menos 1 hipoglucemiante oral, se excluyeron a pacientes con uso exclusivo de insulina o con datos incompletos.

Se realizó un cálculo de tamaño de muestra para una proporción infinita, incluimos en total a 213 pacientes.

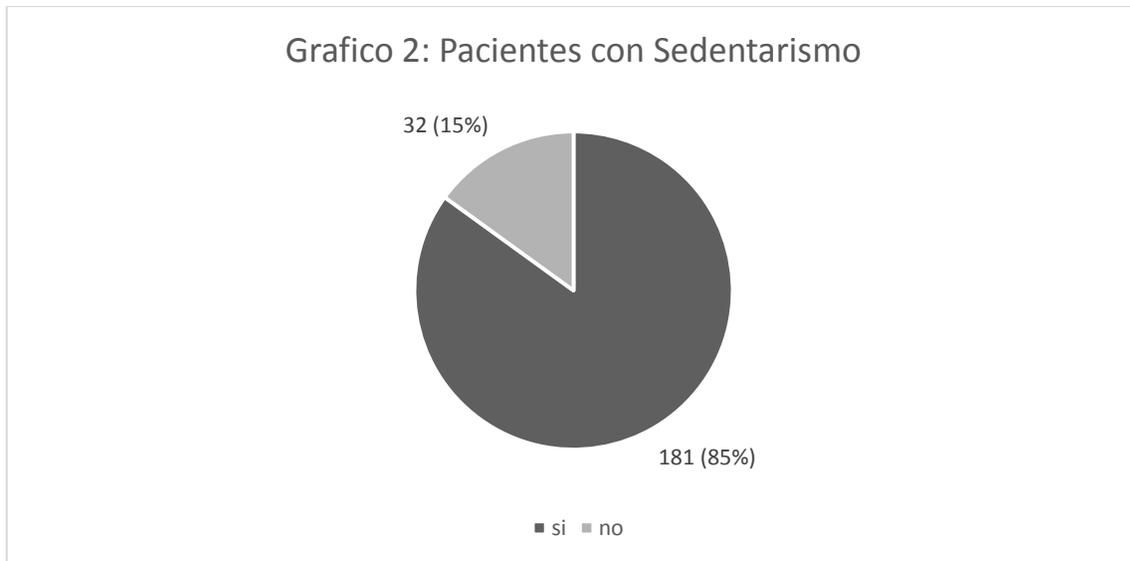
La media de edad de los pacientes fue 60.39 ( $\pm$  13.6) años, el paciente más joven tenía 21 años y el de mayor edad tenía 85 años. La edad presentó una distribución normal en la campana Gaussiana con la prueba de Kolmogorov Smirnov ( $p > 0.05$ ) (Gráfico 1).



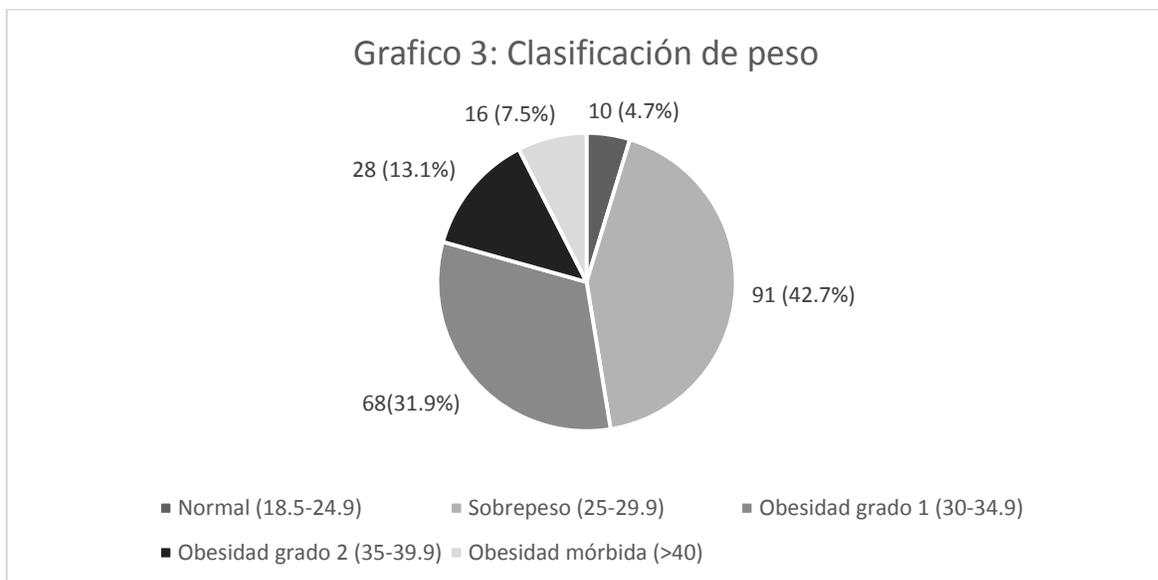
De acuerdo al sexo, encontramos que 97 (45.5%) fueron hombres y 116 (54.5%) mujeres. El nivel educativo más importante fue profesional con 54 (25.4%) pacientes, seguido de preparatoria con 52 (24.4%) y primaria con 49 (23%) pacientes. La categoría menos representada fue sin estudios con 11 (5.2%) pacientes. Según el estado civil, la categoría más frecuente fue casado, con 166 (77.9%), el resto se presentó en menor proporción. Al evaluar la ocupación, la mayoría de los pacientes incluidos en este estudio pertenecen a la categoría de hogar, con 96 (45.1%) pacientes (Tabla 1).

<b>Tabla1: Características Sociodemográficas de Pacientes con Anti-diabéticos Orales</b>			
		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>	Hombre	97	45.5
	Mujer	116	54.5
<b>Nivel Educativo</b>	Sin estudio	11	5.2
	Primeria	49	23.0
	Secundaria	47	22.1
	Preparatoria	52	24.4
	Profesional	54	25.4
<b>Estado civil</b>	Soltero	29	13.6
	Casado	166	77.9
	Viudo	4	1.9
	Divorciado	14	6.6
<b>Ocupación</b>	Hogar	96	45.1
	Empleado	63	29.6
	Otro	54	25.4
<b>N: Frecuencia</b>		<b>#: Porcentaje</b>	

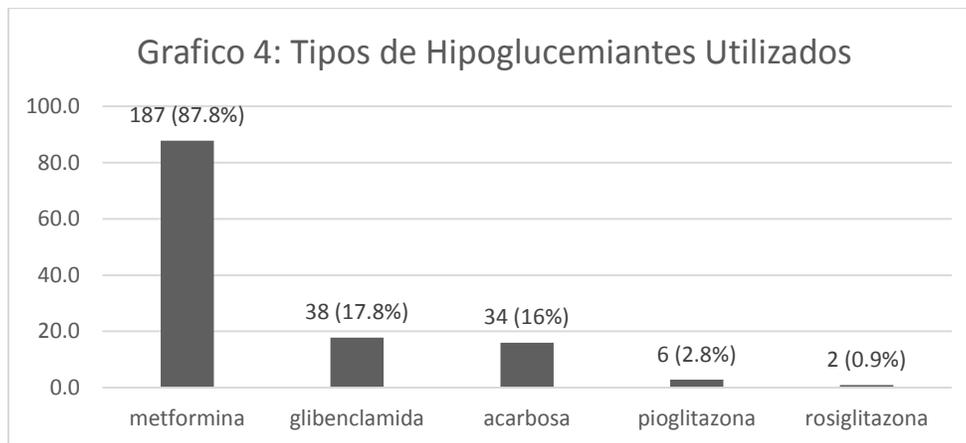
Referente a la actividad física encontramos que 181 (85%) presentaron sedentarismo (Grafico 2).



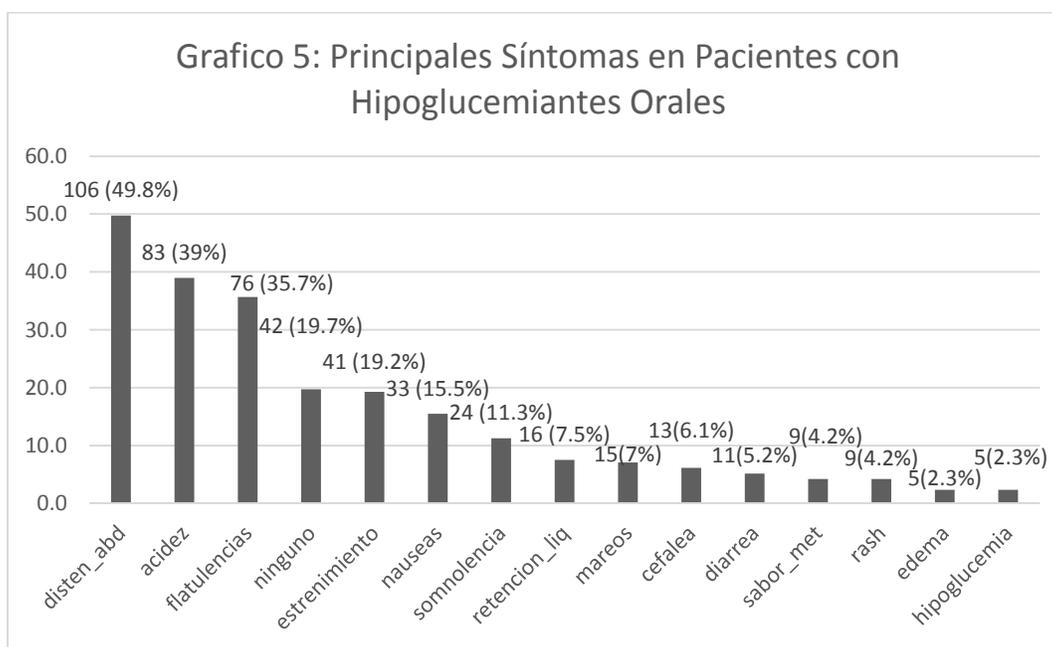
En la clasificación del peso por IMC encontramos que el sobrepeso fue el más representativo con 91 (42.7%), seguido por Obesidad grado I con 68 (31.9%) y Obesidad grado II con 28 (13.1%), peso normal fue la menos representativa con 10 (4.7%) (Grafico 3).



De acuerdo a los hipoglucemiantes utilizados el más representativo fue Metformina con 187 (87.8), seguido por Glibenclamida con 38 (17.8%) y Acarbosa con 34 (16%), el menos representado fue Rosiglitazona con 2 (0.9%) (Grafico 4).



Los principales síntomas presentados por efecto secundario por hipoglucemiantes orales fue la distensión abdominal con 106 (49.8%), seguido por acidez con 83 (39%), flatulencias con 76 (35.7%), estreñimiento 41 (29.2%), náuseas con 24 (11.3%), somnolencia con 16 (7.5%), mareos con 15 (7%), cefalea con 13 (6.1%), diarrea con 11 (5.2%), sabor metálico y rash con 9 (4.2%), edema e hipoglucemia los menos representativos ambos con 5 (2.3%) (Grafico 5).



Se realizó una comparación entre el sexo y los hipoglucemiantes orales utilizados, para ello, utilizamos la prueba de Xi cuadrada, la significancia estadística aceptada fue de  $p < 0.05$ . El hipoglucemiante más utilizado fue la Metformina, la cual se reportó en 25 (85.6%) hombres y 104 (89.7%) mujeres, esta diferencia no presenta significancia estadística. La acarbosa y la glibenclamida fueron utilizados en mayor porcentaje por hombres, únicamente la acarbosa mostro diferencia significativa ( $p 0,006$ ), mientras que la pioglitazona y rosiglitazona predominan en mujeres, sin que esta diferencia sea estadísticamente significativa (Tabla 2).

	sexo		Total	p
	hombre	mujer		
Acarbosa	20 20.6%	14 12.1%	34 16.0%	0.090
Glibenclamida	25 25.8%	13 11.2%	38 17.8%	<b>0.006</b>
Metformina	83 85.6%	104 89.7%	187 87.8%	0.364
Pioglitazona	2 2.1%	4 3.4%	6 2.8%	0.691
Rosiglitazona	0 0.0%	2 1.7%	2 0.9%	0.502

P: significancia estadística obtenida mediante la prueba de Xi cuadrada

De la misma manera, se compararon los síntomas de los pacientes con hipoglucemiantes orales según el sexo. El síntoma de mayor representación fue la distensión abdominal, se reportó en 106 pacientes, 68 (58.6%) fueron mujeres y 38 (39.2%) hombres, esta diferencia presentó significancia estadística.

Seguido en representación ningún síntoma secundario en 42 (19.7%) pacientes encontrando significancia (P: 0.000), de los cuales 30 (30.9%) fueron hombres y 12 (10.3%) fueron mujeres. El estreñimiento se presentó en 37 (31.9%) mujeres y 4 (4.1%) hombres ( $p$

<0.001), el Rash en 8 (6.9%) fueron mujeres y 1 (1%) hombres (P: 0.042). del total de pacientes, 30 (30.9%) hombres y (Tabla 3).

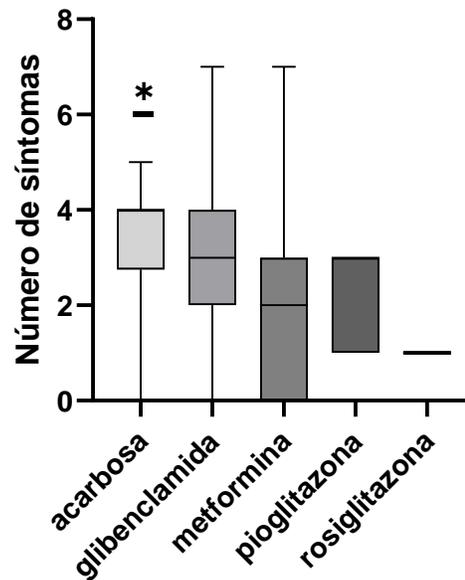
**Tabla 3: Comparación entre los síntomas de los pacientes con hipoglucemiantes orales según el**

	sexo		Total	P
	hombre	mujer		
Ninguno	30 30.9%	12 10.3%	42 19.7%	<b>0.000</b>
Acidez	33 34.0%	50 43.1%	83 39.0%	0.176
Nauseas	13 13.4%	20 17.2%	33 15.5%	0.441
Sabor metálico	4 4.1%	5 4.3%	9 4.2%	1
Diarrea	5 5.2%	6 5.2%	11 5.2%	1
Rash	1 1.0%	8 6.9%	9 4.2%	<b>0.042</b>
Mareos	7 7.2%	8 6.9%	15 7.0%	0.928
Somnolencia	9 9.3%	15 12.9%	24 11.3%	0.515
Cefalea	9 9.3%	4 3.4%	13 6.1%	0.090
Estreñimiento	4 4.1%	37 31.9%	41 19.2%	<b>0.000</b>
Distensión abdominal	38 39.2%	68 58.6%	106 49.8%	<b>0.005</b>
Flatulencias	28 28.9%	48 41.4%	76 35.7%	0.063
Retención de líquido	8 8.2%	8 6.9%	16 7.5%	0.710
Edema	2 2.1%	3 2.6%	5 2.3%	1.000
Hipoglucemia	3 3.1%	2 1.7%	5 2.3%	0.661

P: significancia estadística obtenida mediante la prueba de Xi cuadrada

Se realizó una comparación entre el número de síntomas presentados por fármaco. Encontramos que la acarbosa presentó una mediana de 4, superior al resto de fármacos (ANOVA de una vía  $p < 0.0003$ ) (Grafico 6).

**Grafico 6: Tipos de Hipoglucemiantes y números de síntomas**



	<b>Acarbosa</b>	<b>Glibenclamida</b>	<b>Metformina</b>	<b>Pioglitazona</b>	<b>Rosiglitazona</b>
Mediana	4.00	3.00	2.00	3.00	1.00
Mínimo	0	0	0	1	1
Máximo	5	7	7	3	1
Media	3.29	3.00	2.08	2.33	1.00

## **B.-DISCUSION**

Las últimas revisiones de bibliografía nos dice que aunque cada medicamento para la diabetes está asociado con eventos adversos, al igual que ellos encontramos que la metformina se asocia con menos episodios de hipoglucemia en comparación con las sulfonilureas (2). Un estudio realizado en abril del 2000 y junio del 2002 la metformina causó más efectos secundarios gastrointestinales al igual que en nuestro estudio (3).

Este mismo estudio reporto que la rosiglitazona causó mayores aumentos de peso, edema periférico y concentraciones de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), lo cual no fue reportado en nuestro estudio (3).

En otra revisión bibliográfica sobre la metformina en el tratamiento de paciente con diabetes mellitus tipo 2 nos menciona que los efectos secundarios más comunes de la metformina son gastrointestinales, incluido un sabor metálico en la boca, anorexia leve, náuseas, molestias abdominales y deposiciones blandas o diarrea, en nuestro estudio los síntomas gastrointestinales fueron los principales síntomas secundarios reportados (4).

En un estudio retrospectivo de cuatro años realizado en julio de 1996, reviso 14,000 pacientes de 65 años o más con diabetes tipo 2 tratados con diferentes sulfonilureas, este reporto que los episodios de hipoglucemia grave fueron raros al igual que en nuestro estudio dónde solo 5 (2.3%) refirieron presentar hipoglucemia en algún momento de su tratamiento (9).

En un metanálisis de 22 ensayos realizado en septiembre del 2014 en china compararon repaglinida más metformina con metformina sola, el número de eventos hipoglucémicos (nueve ensayos) fue similar en los dos grupos (320 vs 304 con metformina sola), en nuestro estudio de 187 paciente con metformina solo 5 pacientes refirieron hipoglucemia (11).

En una cohorte de pacientes realizada en 2003 que tomaron pioglitazona de forma continua durante más de 30 meses, el aumento de peso promedio aumentó de manera constante hasta

los 30 meses, pero luego se estabilizó (alrededor de 5,3 kg o 12 libras) en 36 meses, en nuestro estudio ningún paciente reporto aumento de peso posterior a iniciar terapia hipoglucemiante con pioglitazona <sup>(13)</sup>.

## **VI. CONCLUSION**

Fue factible realizar este estudio a pesar de las limitaciones generadas por la pandemia. Pudimos cumplir con nuestros objetivos, El principal Determinar la prevalencia de efectos secundarios por antidiabéticos orales en Diabetes Mellitus tipo 2 de la UMF46 del IMSS en Culiacán Sinaloa, así como los objetivos específicos.

En este trabajo confirmamos nuestra hipótesis de trabajo, la cual dice que la prevalencia de efectos secundarios por antidiabéticos orales en diabetes mellitus tipo 2 de la UMF46 del IMSS es del mayor del 60%.

Determinamos la prevalencia de efectos secundarios por antidiabéticos orales y nos orienta sobre las características sociodemográficas de nuestra población y sus comorbilidades relacionadas con los efectos secundarios por utilización de antidiabéticos orales, sugerimos para próximas investigaciones sobre efectos secundarios por antidiabéticos en estudios subsecuentes, además de la prevalencia, identificar presencia de efectos secundarios en los nuevos antidiabéticos orales agregados recientemente al cuadro básico del IMSS, determinar si hay relación entre los efectos secundarios y sus comorbilidades, así como la presencia de estos como factor de riesgo para disfunción familiar.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Vázquez J, Panduro C. Servicio de Biología Molecular en Medicina, Hospital Civil de Belén, Depto. de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud- Universidad de Guadalajara. Hospital No. 278, Guadalajara, Jalisco, México, 3614-7743 E-mail: biomomed@cencar.udg.mx
2. Wexler D, Natha D, Mulder J, Initial management of blood glucose in adults with type 2 diabetes mellitus, UpToDate, 11 Junio 2019, Consultado Agosto 2019, Disponible en: <http://www.uptodate.com.conricyt.remotexs.co/contents/initial-management-of-blood-glucose-in-adults-with-type-2-diabetes-mellitus/>
3. Kahn S, Haffner S, Heise M, Herman W, Holman R, Jones N, Kravitz B, Lachin J, O'Neill M, Zinman B, Viberti G, Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy, N Engl J Med. 2006;355(23):2427
4. Wexler D, Natha D, Mulder J, Metformin in the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus, UpToDate, 29 Marzo 2019, Consultado en Agosto 2019, Disponible en: <http://www.uptodate.com.conricyt.remotexs.co/contents/metformin-in-the-treatment-of-adults-with-type-2-diabetes-mellitus/>
5. Bailey C, Turner R, Metformin, N Engl J Med. 1996; 334(9):574.
6. McCulloch D, Sulfonylureas and meglitinides in the treatment of diabetes mellitus, UpToDate, 29 de Octubre 2018, Consultado en Agosto 2019, Disponible en: <http://www.uptodate.com.conricyt.remotexs.co/contents/sulfonylureas-and-meglitinides-in-the-treatment-of-diabetes-mellitus/>
7. Schopman J, Simon A, Hoefnagel S, Hoekstra J, Scholten R, Holleman F, The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev. 2014 Jan;30(1):11-22.
8. Yu O, Azoulay L, Yin H, Filion K, Suissa S, Sulfonylureas as Initial Treatment for Type 2 Diabetes and the Risk of Severe Hypoglycemia, Am J Med. 2018;131(3):317.e11
9. Shorr R, Ray W, Daugherty J, Griffin M, Individual sulfonylureas and serious hypoglycemia in older people. J Am Geriatr Soc. 1996; 44(7):751.

10. Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle P, Shepherd J, Thomas S, Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus, *Cochrane Database Syst Rev*. 2007.
11. Yin J, Deng H, Qin S, Tang W, Zeng L, Zhou B, Comparison of repaglinide and metformin versus metformin alone for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Sep; 105(3):e10-5.
12. McCulloch D, Thiazolidinediones in the treatment of diabetes mellitus, UpToDate, 09 de Junio 2017, Consultado en Agosto 2019, Disponible en: <http://www.uptodate.com.conricyt.remotexs.co/contents/thiazolidinediones-in-the-treatment-of-diabetes-mellitus/>
13. King A, Armstrong D, Chinnapongse S, Clinical observations of weight gain associated with pioglitazone: 3 years *Diabetes*. 2003;52:A123.
14. Torres L, Gil L, Sil M, Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el primer nivel de Atención. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 08/07/2014. Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>.
15. International Diabetes Federation diabetes atlas, 7th edition. Brussels: International Diabetes Federation, 2015, Disponible en: [http://www .diabetesatlas.org/](http://www.diabetesatlas.org/).
16. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J. Harrison. Capítulo 396: Diabetes mellitus: diagnóstico, clasificación y fisiopatología, *Principios de Medicina Interna*, 20e, Editorial New York: McGraw-Hill Medical Publishing División, 2018.
17. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes, 2019. *Diabetes Care* 2019; 42 (Suppl.1):S13-S28
18. INEGI. Estadísticas de Mortalidad. [Consultado el 01 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/sisept/Default.aspx?t=mdemo52&s=est&c=23593>
19. CONAPO, Estimaciones y proyecciones [documento en internet]. República Mexicana: Indicadores demográficos, 2010-2050. [Consultado 28 de julio de 2019]. Disponible en: [http://www.conapo.gob.mx/work/models/CONAPO/Proyecciones/2010\\_2050/RepublicaMexicana.xlsx](http://www.conapo.gob.mx/work/models/CONAPO/Proyecciones/2010_2050/RepublicaMexicana.xlsx)
20. Dirección General de Información en Salud. [Consultado 28 de julio de 2019]. Disponible en: <http://www.dgis.salud.gob.mx/>

21. Guadalupe S. Laura M. Daniel P. Panorama epidemiológico de México, principales causas de morbilidad y mortalidad. Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Marzo 2016.
22. Díaz J, Herrington W, López C, Ramírez R, Diabetes and Cause-Specific Mortality in México City, *N Engl J Med*, 2016, 375; 20: 1961-71
23. Tancredi M, Rosengren A, Svensson A, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015; 373: 1720-32.
24. Colchero M, Popkin B, Rivera J, Ng SW. Beverage purchases from stores in Mexico under the excise tax on sugar sweetened beverages: observational study. *BMJ* 2016; 352: h6704.
25. Astudillo O. Country in focus: Mexico's growing obesity problem. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 15-6.
26. Skyler J, Bakris G, Bonifacio E. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes* 2017; 66:241-255.
27. Carrillo C. Panduro C. Servicio de Biología Molecular en Medicina, Hospital Civil de Belén, Depto. de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud- Universidad de Guadalajara. Hospital No. 278, Guadalajara, Jalisco, México 44280, Tel./Fax:361477Email:biomomed@cencar.udg.mx.carrillo@cucs.udg.mx <http://e-consulta.com/blogs/salud/?tag=diabetes>.
28. Meijnikman A, Dirinck E. Not performing an OGTT results in significant underdiagnosis of (pre)diabetes in a high risk adult Caucasian population. *Int J Obes* 2017; 41:1615-1620.
29. Arslanian S, Bacha F, Grey M, Marcus M, White N, Zeitler P. Evaluation and management of youth-onset type 2 diabetes: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2018; 41:2648-2668.
30. Bergenstal R, Gal R, Connor C, T1D Exchange Racial Differences Study Group. Racial differences in the relationship of glucose concentrations and hemoglobin A1c levels. *Ann Intern Med* 2017; 167:95-102.
31. Selvin E, Wang D, Matsushita K, Grams M, Coresh J. Prognostic implications of single sample confirmatory testing for undiagnosed diabetes: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2018; 169:156-164.

32. Diabetes Prevention Program Research Group. HbA1c as a predictor of diabetes and as an outcome in the Diabetes Prevention Program: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2015; 38:51-58.
33. Mainguy C, Bellon G, Delaup V. Sensitivity and specificity of different methods for cystic fibrosis-related diabetes screening: is the oral glucose tolerance test still the standard? *J Pediatric Endocrinol Metab* 2017; 30:27-35.
34. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J. Capítulo 397: Diabetes mellitus: control y tratamiento Harrison. *Principios de Medicina Interna, 20e*, Editorial New York: McGraw-Hill Medical Publishing División, 2018
35. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetesd2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl.1): S90-S102.
36. American Diabetes Association. 3. Prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetesd2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl. 1):S29-S33.
37. Bloomfield H, Koeller E, Greer N, MacDonald R, Kane R, Wilt TJ. Effects on health outcomes of a Mediterranean diet with no restriction on fat intake: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016; 165:491-500.
38. Maruthur N, Tseng E, Hutfless S. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med* 2016; 164:740-751.
39. Out M, Kooy A, Lehert P, Schalkwijk C, Stehouwer C. Long-term treatment with metformin in type 2 Diabetes and methylmalonic acid: post hoc analysis of a randomized controlled 4.3 year trial. *J Diabetes Complications*. 2018; 32:171-178.
40. Kahn S, Haffner S, Heise M, Herman W, Holman R, Jones N, Kravitz B, Lachin J, O'Neill M, Zinman B, Viberti G, Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy, *N Engl J Med*. 2006;355(23):2427.
41. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, Palermo L, Lecka-Czernik B, Feingold KR, Strotmeyer ES, Resnick HE, Carbone L, Beamer BA, Park SW, Lane NE, Harris TB, Cummings SR, Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults, *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(9):3349.

42. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetesd2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl. 1):S61-S70.
43. Beck R, Connor C, Mullen D, Wesley D, Bergenstal R. The fallacy of average: how using HbA1c alone to assess glycemic control can be misleading. *Diabetes Care*, 2017; 40:994-999.
44. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Harrison. Capítulo 398: Diabetes mellitus: complicaciones. Harrison. *Principios de Medicina Interna*, 20e, Editorial New York: McGraw-Hill Medical Publishing División, 2018.
45. American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabetesd2019. *Diabetes Care* 2019;42:S124–S138.
46. Bian R, Piatt G, Sen A. The effect of technology-mediated diabetes prevention interventions on weight: a meta-analysis. *J Med Internet Res* 2017; 19e, 76.
47. Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64<sup>a</sup> Asamblea General. Fortaleza, Brasil: AMM; 2013
48. Ley General de Salud. Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión, Secretaría General, México: Diario Oficial de la Federación, 24 de abril de 2013.

# ANEXOS

## 1.- CARTA CONSENTIMIENTO INFORMADO

 <p style="text-align: center;"><b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)</b></p>	
<b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</b>	
Nombre del estudio:	Prevalencia de efectos secundarios por antidiabéticos orales en diabetes mellitus tipo 2 de la UMF46
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	Se llevará a cabo en pacientes del ambos sexos, mayores de 18 años que cumplan con criterios de tener diabetes mellitus tipo 2 y estar en control con hipoglucemiantes orales en el lugar que ocupa la consulta externa de Medicina Familiar de la UMF 46 "Dr. Jesús Kumate Rodríguez" con domicilio en avenida Pascual Orozco esquina con Antonio Ancona S/N colonia Infonavit Cañadas en la Ciudad de Culiacán, Sinaloa, México, durante el periodo de Enero 2020 a Diciembre 2020
Número de registro:	Pendiente
Justificación y objetivo del estudio:	Es de vital importancia buscar de manera intencionada la existencia o no de efectos secundarios por antidiabéticos orales, debido a que estos son más comunes de lo que pensamos y el no hacerlo podría ser causa de un mal apego a tratamiento de parte de los pacientes por presentar efectos secundarios no deseados, lo que consecuentemente genera un mal control glucémico por suspensión del medicamento, esto generando que la enfermedad evolucione y presente complicaciones las cuales ocasionarían que el paciente requiera ser manejado en un 2do o 3er nivel de atención para su control, el objetivo de este estudio será: Determinar la prevalencia de efectos secundarios por antidiabéticos orales en Diabetes Mellitus tipo 2 de la UMF46.
Procedimientos:	Se realizará un estudio observacional, descriptivo, prospectivo, transversal, tipo encuesta descriptiva en la UMF46 del IMSS, se elegirán pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento con antidiabéticos orales que deseen participar en el estudio, se recolectaran los datos por medio de un cuestionario en el cual los pacientes señalaran con una cruz los antidiabéticos orales que toman, de igual manera señalaran con una cruz si presentan uno o más de los efectos secundarios causados por estos medicamentos, posterior se vaciarán los datos para registrar los resultados obtenidos.
Posibles riesgos y molestias:	El presente estudio no representa riesgos ni molestias para los participantes.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Conocimiento de efectos secundarios por antidiabéticos orales en Diabetes Mellitus tipo 2 de la UMF46 para buscar alternativas y realizar acciones que prevengan y reduzcan estos síntomas, así como detectar pacientes con la problemática comentada y no cuenten con tratamiento establecido al momento de realizar el estudio y derivarlo a su consulta de Medicina Familiar para su seguimiento.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Al finalizar el estudio, los resultados, así como las medidas preventivas y terapéuticas serán dados a conocer a los participantes en la UMF 46.
Participación o retiro:	Los participantes podrán abandonar el estudio en el momento deseado y no tendrá ninguna consecuencia en las futuras consultas
Privacidad y confidencialidad:	La información recabada será utilizada de manera grupal. La confidencialidad será garantizada siguiendo la Declaración de Helsinki, acuerdo celebrado en Brasil en el 2013.
En caso de colección de material biológico (si aplica):	
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	No aplica.
Beneficios al término del estudio:	Se podrán prevenir los efectos secundarios, mejor apego al tratamiento, un mejor control de su enfermedad.
Investigador Responsable:	Dr. Paul Guillermo Patiño Quiñonez. Correo: fipaulpatino@hotmail.com Celular: (667)1447137. Matricula IMSS 99269757. Domicilio: Av. Pascual Orozco y Antonio Ancona s/n, Col. Infonavit Cañadas, Culiacan Sinaloa México.
Colaboradores:	Dr. Martín Alberto Félix Palma. E-mail: martin.felixp@imss.gob.mx. Celular:(667) 127 98 33. Matricula IMSS 99265524. Domicilio: Av. Pascual Orozco y Antonio Ancona s/n, Col. Infonavit Cañadas, Culiacan Sinaloa México.
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Dr. Carlos Augusto Lugo, presidente del Comité Local de Ética; Adscripción, Coordinación de Educación e investigación en Salud, UMF No. 46, Culiacán, Sinaloa, correo electrónico: draugustolugo@gmail.com; Matricula 99271902; tel. 6677807493º al tel. de la UMF 46, 7177294, o al Comité de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: <a href="mailto:comision.etica@imss.gob.mx">comision.etica@imss.gob.mx</a>	
_____ Nombre y firma del sujeto	_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
_____ Testigo 1	_____ Testigo 2
_____ Nombre, dirección, relación y firma	_____ Nombre, dirección, relación y firma
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.	

Clave: 2810-009-013

## 2.-CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	ENE/FEB 2020	MAR/ABR	MAY/JUN	JUL/AGO	SEP/OCT	NOV/DIC	ENE/FEB 2021
<b>DISEÑO DEL PROTOCOLO</b>	X						
<b>RECOLECCION DE MUESTRAS</b>		X	X				
<b>ANALISIS DE RESULTADOS</b>				X	X		
<b>AVANCE DE RESULTADOS</b>						X	
<b>PRESENTACION DE RESULTADOS</b>							X
<b>REDACCION DE TESIS Y PUBLICACION</b>							X

### 3.- HERRAMIENTA PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

PREVALENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS POR ANTIDIABÉTICOS ORALES EN DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE LA UMF N°46 DEL IMSS			
Nombre :	Edad:	Sexo:	
NSS:	Consultorio:	Turno:	
Escolaridad:	Estado Civil:	Ocupación:	
Actividad física >150min a la semana		IMC: _____	
Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
<b>Marque con una X los medicamentos que toma:</b>		<b>Marque con una X los medicamentos que toma:</b>	
Acarbosa	<input type="checkbox"/>	Metformina	<input type="checkbox"/>
Glibenclamida	<input type="checkbox"/>	Pioglitazona	<input type="checkbox"/>
		Rosiglitazona	<input type="checkbox"/>
<b>Marque con una X si ha presentado o presenta uno de los siguientes síntomas:</b>		<b>Marque con una X si ha presentado o presenta uno de los siguientes síntomas:</b>	
Hipoglucemia	<input type="checkbox"/>	Acidez	<input type="checkbox"/>
Nauseas	<input type="checkbox"/>	Sabor metálico	<input type="checkbox"/>
Diarrea	<input type="checkbox"/>	Aumento de peso	<input type="checkbox"/>
Rash	<input type="checkbox"/>	Mareos	<input type="checkbox"/>
Cefalea	<input type="checkbox"/>	Estreñimiento	<input type="checkbox"/>
Vomito	<input type="checkbox"/>	Distensión abdominal	<input type="checkbox"/>
Flatulencias	<input type="checkbox"/>	Retención de líquidos	<input type="checkbox"/>
Edema	<input type="checkbox"/>	Somnolencia	<input type="checkbox"/>
Dolor abdominal	<input type="checkbox"/>	Urticaria	<input type="checkbox"/>
Fatiga	<input type="checkbox"/>	Debilidad	<input type="checkbox"/>
Hepatitis	<input type="checkbox"/>	Anemia	<input type="checkbox"/>
Hipoplasia Medular	<input type="checkbox"/>	Acidosis láctica	<input type="checkbox"/>
Infecciones Respiratorias	<input type="checkbox"/>	Sinusitis	<input type="checkbox"/>
Dolor muscular	<input type="checkbox"/>	Alteraciones Dentales	<input type="checkbox"/>
Colesterol elevado	<input type="checkbox"/>	Dolor de espalda alta	<input type="checkbox"/>
<hr style="width: 50%; margin: 0 auto;"/> Nombre y firma del paciente			
<b>Investigador principal:</b> Dr. Paul Guillermo Patiño Quiñonez Matricula: 99269757 Cargo: Médico Residente de Primer año de Medicina Familiar.		<b>Colaboradores:</b> Dr. Martín Alberto Félix Palma Matricula: 99265524 Cargo: Encargado coordinación clínica de educación e investigación en salud.	

## ABREVIATURAS

DM	Diabetes Mellitus
LDL	Lipoproteínas de Baja Densidad
GLP-1	Agonistas del Péptido-1 Similar al Glucagón
DPP-4	Inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa-4
IDF	International Diabetes Federation
OMS	Organización Mundial de la Salud
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
IMC	Índice de Masa Corporal
HbA1c	Hemoglobina A1c
HDL	Lipoproteínas de Alta Densidad
ADA	American Diabetes Association
NYHA	New York Heart Association
IAMSEST	Infarto Agudo al Mioecardia Sin Elevacion del ST
IAMCEST	Infarto Agudo al Mioecardia Con Elevacion del ST
SGLT2	Inhibidores del Cotransportador 2 de Sodio-Glucosa
UMF 46	Unidad de Medicina Familiar 46
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social