



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

OOAD MICHOACAN

UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NO. 80



**EFFECTO NEFROPROTECTOR Y CARDIOPROTECTOR DE LA
COMBINACIÓN METFORMINA-SITAGLIPTINA EN PACIENTES CON
DIABETES TIPO 2**

TESIS

**Para obtener el grado de
Médico Familiar**

Presenta:

Guillermo Muñoz Altamirano

Matricula: 97178683

CURP: MUAG950329HMNXLL07

Asesora de tesis

Dra. Anel Gómez García

Centro de Investigación Biomédica de Michoacán

Matrícula: 11680652

Co-asesores

Dr. Gerardo Muñoz Cortes

Dra. Gabriela Medina García

Dra. Libertad Escudero Hernández

Morelia, Michoacán, México, octubre 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
OOAD MICHOACAN



UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NO. 80
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**EFFECTO NEFROPROTECTOR Y CARDIOPROTECTOR DE LA
COMBINACIÓN METFORMINA-SITAGLIPTINA EN PACIENTES CON
DIABETES TIPO 2**

TESIS

**Para obtener el grado de
Médico Familiar**

Presenta:

Guillermo Muñoz Altamirano

Matricula: 97178683

CURP: MUAG950329HMXLL07

Asesora de tesis

Dra. Anel Gómez García

Centro de Investigación Biomédica de Michoacán

Matrícula: 11680652

Co-asesores

Dr. Gerardo Muñoz Cortes

Dra. Gabriela Medina García

Dra. Libertad Escudero Hernández

Morelia, Michoacán, México, octubre 2023



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
ÓRGANO DE OPERACIÓN ADMINISTRATIVA DESCONCENTRADA
MICHOACAN
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 80**

Dr. Juan Gabriel Paredes Saralegui

Coordinador de Planeación y Enlace Institucional

Dra. Wendy Lea Chacón Pizano

Coordinador Auxiliar Médico de Educación en Salud

Dr. Gerardo Muñoz Cortés

Coordinador Auxiliar Médico de Investigación en Salud

Dra. Sara Elena Santillan Carrasco

Directora Unidad de medicina familiar número 80

Dra. Laura Miriam Pérez Flores

Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud

Dra. Silvia Espino Nipita

Profesor Adjunto de la Residencia de Medicina Familiar



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Dr. Javier Santacruz Varela

Jefe de la Subdivisión de Medicina Familiar de la UNAM

División de Estudios de Posgrado

Dr. Isaías Hernández Torres

Coordinador de la Especialidad de Medicina Familiar

División de Estudios de Posgrado

Dr. Geovani López Ortiz

Coordinador de Investigación

División de Estudios de Posgrado

ÍNDICE

	Página
I. RESUMEN.	1
II. ABSTRACT.	2
III. ABREVIATURAS.	3
IV. GLOSARIO	4
V. RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS.	5
VI. INTRODUCCIÓN	6-8
VII. MARCO TEÓRICO	9-19
VIII. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA	20-21
IX. JUSTIFICACIÓN	22
X. HIPÓTESIS	23
XI. OBJETIVOS	24
XII. MATERIAL Y MÉTODOS	25-33
XIII. ASPECTOS ÉTICOS	34-35
XIV. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	36-38
XV. RESULTADOS.	39-42
XVI. DISCUSIÓN	43
XVII. CONCLUSIONES	44
XVIII. RECOMENDACIONES	45
XIX. BIBLIOGRAFÍA	46-48
XX. ANEXOS	49-55

I. RESUMEN.

Efecto nefroprotector y cardioprotector de la combinación metformina-sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2

Autores: Muñoz Altamirano Guillermo (UMF 80), Gómez García Anel (CIBIMI), Gerardo Muñoz Cortes (UMF 80), Medina García Gabriela (CMN), Hernández Escudero Libertad (UMF 80)

Introducción: Los nuevos algoritmos terapéuticos para diabetes incluye el uso de metformina-sitagliptina en monodosis, permitiendo un mejor control metabólico y mayor adherencia terapéutica, previniendo complicaciones microvasculares.

Objetivo: Determinar el efecto nefroprotector y cardioprotector del uso combinado de metformina-sitagliptina.

Material y métodos: Estudio cuasi experimental, en pacientes diabéticos adscritos a la Unidad de Medicina Familiar No. 80, con Diabetes tipo 2 sin tratamiento previo con la combinación metformina-sitagliptina, durante el periodo de septiembre 2021 a julio de 2022. Se les realizaron mediciones somatométricos, clínicas y bioquímicas basales y luego de 6 meses de tratamiento. El efecto nefroprotector y cardioprotector se midió mediante disminución de Hemoglobina glucosilada, mantenimiento función renal, disminución del perfil lipídico.

Resultados: 163 pacientes que usaron el fármaco metformina-sitagliptina durante 6 meses, 24 se excluyeron, edad promedio fue de 55.7 años, se comparó el perfil bioquímico inicial y final, se observó un cambio con significancia en los valores de Glucosa, Hemoglobina glucosilada, colesterol total y triglicéridos.

Conclusión: La comparativa de los perfiles pre y post tratamiento corroborara un efecto cardioprotector por la mejora del perfil lipídico y un efecto nefroprotector al mejorar niveles de Hemoglobina glucosilada y al no haber progresión significativa de la enfermedad renal.**Palabras claves:** Diabetes, Nefroprotección, Cardioprotección, Metformina, Sitagliptina.

II. ABSTRACT.

Nephroprotective and cardioprotective effect of the metformin-sitagliptin combination in patients with type 2 diabetes

Authors: Muñoz Altamirano Guillermo (UMF 80), Gómez García Anel (CIBIMI), Gerardo Muñoz Cortes (UMF 80), Medina García Escudero Gabriela (CMN).

Introduction: The new therapeutic algorithms for diabetes include the use of single-dose metformin-sitagliptin, allowing better metabolic control and greater therapeutic adherence, preventing microvascular complications.

Objective: To determine the nephroprotective and cardioprotective effect of the combined use of metformin-sitagliptin.

Material and methods: Quasi-experimental study, in diabetic patients assigned to the Family Medicine Unit No. 80, with Type 2 Diabetes without previous treatment with the combination metformin-sitagliptin, during the period from September 2021 to July 2022. Detect somatometric, clinical and biochemical baseline and after 6 months of treatment. The nephroprotective and cardioprotective effect was measured by a decrease in glycosylated hemoglobin, maintenance of renal function, and a decrease in the lipid profile.

Results: 163 patients who used the drug metformin-sitagliptin for 6 months, 24 were excluded, average age was 55.7 years, the initial and final biochemical profile was compared, there was a significant change in the values of glucose, glycosylated hemoglobin, total cholesterol and triglycerides.

Conclusion: The comparison of the pre- and post-treatment profiles will corroborate a cardioprotective effect due to the improvement of the lipid profile and a nephroprotective effect by improving glycosylated hemoglobin levels and by not having significantly progressed kidney disease.

Keywords: Diabetes, Nephroprotection, Cardioprotection, Metformin, Sitagliptin.

III. ABREVIATURAS.

DM: Diabetes mellitus

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

CV: Cardio vascular

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

ADA: American Diabetes Association

OGTT: Test de tolerancia a glucosa oral

OMS: Organización Mundial de la Salud

HbA1c: Hemoglobina glucosilada

ERC: Enfermedad renal crónica

iDPP4: Inhibidores de la dipeptil peptidasa 4

TFG: Tasa de filtrado glomerular

KDIGO: Kidney Disease Improved Global Outcomes

LDL: Colesterol de baja densidad

HDL: Colesterol de alta densidad

TG: Triglicéridos

IMC: Índice de masa corporal

TAS: Tensión arterial sistólica

TAD: Tensión arterial diastólica

HAS: Hipertensión arterial sistémica

Dx: Diagnostico

IV. GLOSARIO

CARDIOPROTECTOR: Prevenir el daño vascular coronario y de los miocitos cardíacos

DIABETES: Enfermedad metabólica crónica caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre

EVENTO CARDIOVASCULAR: Desorden o enfermedad del corazón y de los vasos sanguíneos.

METFORMINA: Sensibilizador de la insulina que disminuye su resistencia y las concentraciones en la sangre.

NEFROPROTECTOR: Medidas preventivas y terapéuticas que tienen como objetivo mejorar el pronóstico y evitar el deterioro de la función renal, disminuir la necesidad de diálisis o aumentar el tiempo de llegada a ella.

PRONÓSTICO: Es el conjunto de datos que posee la ciencia médica sobre la probabilidad de que ocurran determinadas situaciones en el transcurso del tiempo o historia natural de la enfermedad

SITAGLIPTINA: Medicamento hipoglucemiante oral, que pertenece a la clase de fármacos conocidos como inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4

V. RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS

	Página
Tabla I. Características antropométricas y de presión arterial pre y post tratamiento.	40
Tabla II. TFG pre y post tratamiento.	42
Figura 1. Diagrama de flujo del total de pacientes, número de excluidos y total de la muestra representativa.	39
Figura 2. Comparativa promedio niveles de glucosa pre y post tratamiento	40
Figura 3. Comparativa promedio niveles de Hb1Ac (%) pre y post tratamiento	41
Figura 4. Comparativa promedio niveles de colesterol total (md/dl) pre y post tratamiento	41
Figura 5. Comparativa promedio niveles de triglicéridos (md/dl) pre y post tratamiento	42

VI. INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus es una enfermedad metabólica crónica la cual desde hace poco más de 20 años ocupan los primeros lugares como causas de muerte general. (1,2) Existe una alta prevalencia en Michoacán la cual es mayor en mujeres que en hombres, esta ha ido en aumento en los últimos años, presentándose la mayoría de las veces como y DM2. (1,3)

Es una patología multifactorial donde hay pérdida de sensibilidad a la insulina y progresiva afección micro vascular que afecta la función de las células lo que resulta en el desarrollo de complicaciones. (4,5) Por ello el interés de dirigir esfuerzos a evitar estas condiciones o tratarlas una vez hecho el diagnóstico.

Se encontrará con una clínica, común: poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso, astenia, infecciones frecuentes (la piel, encías o vejiga), visión borrosa, lesiones que tardan en sanar.

Al tener un diagnóstico establecido de diabetes debe dar un tratamiento integral, ya que la mayoría de las veces éste se hace en estadios avanzados de la enfermedad cuando ya hay presencia de daño a órgano blanco.

Esta patología es acompañada de sus complicaciones que ocurren varios años después de la aparición de la enfermedad. (2) Lo que pone en alerta al personal del área de la salud ya que conoce de antemano el potencial reto al que se afrontará y deberá emplear medidas suficientes para tratar de prevenir la aparición de todas estas potenciales complicaciones. Es asociada con un mayor riesgo de daño micro vascular pudiendo causar nefropatía, retinopatía o neuropatía. (6) Destacando el gran riesgo de progresión hacia enfermedad renal crónica terminal, cuyos únicos tratamientos consisten en la diálisis o el trasplante renal, (7) siendo desfavorable el pronóstico una vez diagnosticado y disminuyendo de manera drástica la esperanza de vida del paciente por los que se busca prevenir o retardar su progresión por medio de la aplicación de estrategias dirigidas a la corrección de los factores de riesgo, al diagnóstico temprano y al tratamiento adecuado. (8)

El tratamiento farmacológico más frecuente son los hipoglucemiantes orales. Este está orientado a corregir la hipertrigliceridemia y a su vez apoya a correcciones de componentes

del como síndrome metabólico. (9) Mejoran la utilización celular de la glucosa, normaliza la glucemia y previene un buen número de complicaciones graves. (10) El control glucémico minimiza el riesgo de complicaciones a largo plazo.

La metformina tienen efectos benéficos al reducir los lípidos, cuya disminución está asociada a un menor riesgo cardiovascular. (11, 12) Se ha vuelto el agente hipoglucemiante oral de primera línea preferido para tratar la Diabetes Mellitus 2, (13) siendo considerado así por la Sociedad Americana de Diabetes y la Sociedad Europea de Diabetes. (14) Este reduce la función de producción hepática de glucosa. (15)

Al ser considerado un fármaco tan noble se puede esperar que sea factible indicarlo en cualquier estadio de la ERC, pero existen múltiples organizaciones que tienen ciertas diferencias en cuanto a las indicaciones en este tipo de situación específica.

Si no se alcanza el objetivo de A1C después aproximadamente 3 meses, se debe considerar una combinación de metformina y otro antidiabético oral como los inhibidores de DPP-4 que estimulan eficazmente la secreción de insulina, suprimen la liberación de glucagón y mejoran el control de la glucosa. (16)

El mecanismo sobre la protección de la lesión renal diabética se examinó mediante la expresión de la vía del factor de crecimiento transformante β 1/Smad, al inhibir el índice renal y atenuar la proteína urinaria de 24 h, reducir el BUN y la creatinina sérica, inhibir la fibrosis renal progresiva y aumentar la matriz extracelular, incluidos el colágeno IV y la fibronectina, (17, 18) sin embargo no se establece el periodo en el cual se observan dichos cambios.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa morbilidad y mortalidad en pacientes con diabetes mellitus a quienes les aumenta la mortalidad comparado con no diabéticos. Múltiples estudios demostraron menor riesgo de complicaciones macro y microvasculares en pacientes con sobrepeso que realizaron control estricto en terapia con metformina. (19,20) También los Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 muestran que su uso disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares, una disminución de la HbA1c reduce los episodios cardiovasculares y reduce las complicaciones microangiopáticas como las relacionadas a enfermedad renal. (10,21) Todo esto ya que ambos reducen los niveles de hemoglobina glucosilada se

disminuye el daño a la microvasculatura, pero además el efecto sobre el perfil lipídico, en el cual se determina el efecto benéfico al reducir el colesterol total y LDL en pacientes adultos no diabéticos. (22)

Por lo anteriormente descrito, se propone que la combinación de ambos medicamentos pueda tener un efecto nefroprotector y cardioprotector que se vea reflejado en los parámetros de la tasa de filtrado glomerular, hemoglobina glucosilada y en colesterol LDL después de seis meses de tratamiento.

VII. MARCO TEÓRICO

I. DIABETES MELLITUS 2

Se define la Diabetes Mellitus (DM) como un grupo de enfermedades metabólicas cuya característica en común es la hiperglucemia producto de un déficit en la secreción o acción de la insulina, en mayor o menor grado. Es parte de las enfermedades crónicas no transmisibles las cuales desde hace poco más de 20 años ocupan los primeros lugares como causas de muerte general siendo las enfermedades del corazón, tumores malignos y diabetes mellitus el 1er, 2do y 3er lugar, respectivamente (1,2).

En Michoacán la prevalencia de diabetes en adultos fue de 9.9%, siendo mayor en mujeres (11.8%) que en hombres (7.8%), y mayor a la reportada en la Ensanut 2020 (7.7%), reportando al grupo de 60 y más años el de la mayor prevalencia. Presentándose la mayoría de las veces como DM1 (5 %-10 %) o DM2 (90 %-95 %) (1,3).

La Diabetes tipo 2 presenta una pérdida progresiva de secreción de insulina, es una patología de gran importancia en todo el mundo y se ha estudiado ampliamente logrando determinar que su etiología es multifactorial, el Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales menciona el sobrepeso u obesidad, edad mayor de 45 años, antecedentes familiares de diabetes, determinadas razas entre ellas la hispana/latina, Hipertensión Arterial, niveles bajos, hipertrigliceridemia, antecedentes de diabetes gestacional o producto macrosómico, sedentarismo, antecedente cardiopatías y síndrome de ovario poli quístico como los factores más relevantes para el desarrollo de esta patología. (4)

De todos los factores ya mencionados se destaca que, en relación a obesidad, los ácidos grasos libres derivados de los tejidos adiposos viscerales reducen la sensibilidad a la insulina y afectan la función de las células β (lipotoxicidad), lo que resulta en el desarrollo de la enfermedad (5). Por ello el interés de dirigir esfuerzos a evitar estas condiciones o tratarlas una vez hecho el diagnóstico.

El paciente con diabetes se encontrará con un gran número de manifestaciones clínicas, pero cabe señalar que las más comunes y que se menciona en la *American Diabetes Association* (ADA) son las siguientes:

- Cualquiera de los síntomas de la diabetes (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso, astenia).
- Infecciones frecuentes (la piel, encías o vejiga)
- Visión borrosa
- Lesiones que tardan en sanar.

Los criterios diagnósticos de la ADA son los utilizados para diagnosticar a los pacientes sospechosos.

- Glucemia en ayuno mayor de 126 mg/dL (7.0 mmol/L). El ayuno se define como la ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 h. *

O

- Glucosa 2 h post carga de 200 mg/dL (11.1 mmol/L) durante una curva de tolerancia a la Glucosa (OGTT: *Oral Glucose Tolerance Test*) o. La prueba debe realizarse como se describe en la Organización Mundial de la Salud (OMS), utilizando una carga de glucosa que contiene el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua. *

O

- Hemoglobina glucosilada (HbA1c): igual o mayor 6.5% (48 mmol/mol). La prueba debe realizarse en un laboratorio utilizando un método que sea Certificado por el Programa Nacional de Estandarización de Hemoglobina glucosilada (NGSP: *Nacional Glycohemoglobin Standardization Program*) y estandarizado para el ensayo Control de la Diabetes y sus Complicaciones (DCCT: *Diabetes Control and Complications Trial*).

O

- En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia, una glucosa plasmática aleatorio igual o mayor 200 mg/dL (11.1 mmol/L).

* En ausencia de hiperglucemia inequívoca, los resultados deben confirmarse mediante pruebas repetidas.

Al tener un diagnóstico establecido de diabetes debe dar un tratamiento integral, ya que la mayoría de las veces éste se hace en estadios avanzados de la enfermedad cuando ya hay presencia de daño a órgano blanco.

II. NEFROPATÍA DIABÉTICA

En menos de medio siglo, la diabetes se ha convertido en uno de los principales problemas de salud en México siendo ésta acompañada de sus complicaciones que ocurren varios años después de la aparición de la enfermedad (2). Esto pone en alerta al personal del área de la salud ya que conoce de antemano el potencial reto al que se afrontará y deberá emplear medidas suficientes para tratar de prevenir la aparición de todas estas potenciales complicaciones.

El estado de hiperglucemia crónica en la diabetes se asociada con un mayor riesgo de daño micro vascular pudiendo causar nefropatía, retinopatía o neuropatía (6). Destacando el gran riesgo de progresión hacia enfermedad renal crónica terminal, cuyos únicos tratamientos consisten en la diálisis o el trasplante renal (7) siendo desfavorable el pronóstico una vez diagnosticado y disminuyendo de manera drástica la esperanza de vida del paciente.

La nefropatía diabética, ocurre en un 20-40% de los pacientes con DM2, y es la causa del desarrollo de enfermedad renal crónica en un gran número de estos. (4) La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la anomalía estructural o funcional del riñón, evidenciada por marcadores de daño renal en orina, sangre o imágenes y/o un filtrado glomerular teórico (TFG) por debajo de 90ml/min/1.73 m² de superficie corporal, por un periodo igual o mayor a tres meses, independientemente de la causa que lo provocó. El Grupo de Trabajo *Kidney Disease Improved Global Outcomes* (KDIGO) especifica que la lesión renal en la enfermedad renal crónica puede identificarse a partir de la existencia de albuminuria (índice albúmina/creatinina > 30 mg/g en dos o tres muestras de orina) (7,8)

Existe una gran variabilidad en los reportes sobre la incidencia y prevalencia de nefropatía diabética, así como de la mortalidad por esta causa en México y otros países de América. La

OMS en conjunto con la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Sociedad Latinoamericana de Nefrología (SLN) reportan una prevalencia de alrededor del 10% (7).

Al ser la ERC una complicación grave y tardía cabe señalar que los principales factores iniciadores y que contribuyen con la progresión de ésta no es solo la diabetes mellitus, sino que se agrega la hipertensión arterial. Siendo estas por sí solas dos de las patologías con mayor incidencia y prevalencia en el país no es de extrañar el gran número de pacientes con nefropatía a causa de estas, siendo la nefropatía diabética causa más común de ERC actualmente (6,7).

A fin de tener una manera de identificar de manera fácil el daño renal (albuminuria), se puede realizar la medición de la relación albúmina a creatinina en orina (UACR). Lo normal se define como menos de 30 mg/g de creatinina, sin embargo, no todos los pacientes con ERC presentan albuminuria. Para identificar otra área de daño renal entonces es útil la tasa de filtrado glomerular que se estima usando la fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI). Gracias a todo esto, una excreción de albúmina urinaria y TFG anormal se puede utilizar para estadificar la ERC. La clasificación de la *National Kidney Foundation* se basa estas mediciones (4)

Clasificación de la ERC según KDIGO

Estadio	Descripción	TFGe (mL/min/1.73m²)
1	Daño renal con TFGe normal o elevada	≥ 90
2	Daño renal con disminución leve de la TFGe	60-89
3	Disminución moderada de la TFGe	30-59
4	Disminución grave de la TFGe	15-29
5	Falla Renal	< 15

TFGe = Tasa de filtración glomerular estimada mediante la fórmula de MDRD; KDIGO = *Kidney Disease: Improving Global Outcome*.

Así pues, una vez conociendo los factores de riesgo y el desenlace que le espera a un gran número de estos pacientes, se busca prevenir o retardar su progresión por medio de la

aplicación de estrategias dirigidas a la corrección de los factores de riesgo, al diagnóstico temprano y al tratamiento adecuado (8).

III. TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS 2

El 84.1% de los adultos con diagnóstico previo de diabetes en Michoacán, siguen algún tratamiento farmacológico, siendo los hipoglucemiantes los más frecuentes (73.7%) (3).

En la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 están implicados varios factores que favorecen un estado de resistencia a la insulina, que se acompaña de hipertrigliceridemia, disminución del colesterol HDL e hipertensión arterial, que fuera definido como síndrome X, actualmente conocido como síndrome metabólico y de acuerdo a estas consideraciones es lógico pensar que el tratamiento debe estar orientado a corregir dichas alteraciones (9).

Por lo tanto, el tratamiento se debe basar en 3 objetivos fuertemente relacionados.

- Mejorar la utilización celular de la glucosa y otros nutrientes;
- Normalizar al máximo posible los niveles de glucemia y otras alteraciones, sin perturbar de manera notable el estilo de vida del paciente.
- Prevenir un buen número de complicaciones graves (10).

Como terapia inicial todo paciente debe iniciar con cambios en el estilo de vida, por ejemplo, se recomienda en el paciente con nefropatía un consumo diario de proteína de 0.8g/kg de peso al día (4) así pues el tratamiento debe sustentarse en la medicina basada en evidencias e individualizarse según las características del paciente (10). En todos es necesario llevar de manera integral un apropiado hábito higiénico dietético para lograr el control de la glucosa ya que buenos niveles de glucemia disminuyen el riesgo y retardan progresión de la nefropatía diabética.

Entendemos entonces por control glucémico a un objetivo de $HbA1c \leq 7.0\%$, que es generalmente recomendado para minimizar el riesgo de complicaciones a largo plazo (6) pero de no lograr un adecuado control glucémico se debe echar mano de otras medidas siendo primordial el uso de una gran variedad de fármacos conocidos como antidiabéticos orales.

Existen cinco grupos principales de fármacos que se utilizan para el control de la DMT2, que incluye sulfonilureas, biguanidas, acarbosa, inhibidores de la DiPeptil Peptidasa 4 (iDPP4) e Inhibidores del Transportador de Sodio-Glucosa Tipo 2 (SGLT-2).

III.I BIGUANIDAS

Son sensibilizadoras a la insulina que disminuyen la hiperglucemia sin estimular la producción de insulina. Tienen efectos benéficos en reducir los lípidos circulantes, cuya disminución está asociada a un menor riesgo cardiovascular. El principal efecto adverso que presentan es la acidosis láctica y el principal fármaco representante es la metformina (11, 12)

Metformina

Fármaco empleado normalmente durante más de medio siglo como un agente biguanidas (9) es proveniente de la *Galega Officinalis*, planta herbácea original de Europa central y meridional, de la que se desarrolló primero a la Butformina y a la Fenformina.

Este se ha vuelto el agente hipoglucemiante oral de primera línea preferido para tratar la Diabetes Mellitus 2 (13) siendo considerado así por la Sociedad Americana de Diabetes (ADA) y la Sociedad Europea de Diabetes (14) ya que su eficacia en el control de la glicemia ha sido plenamente establecida desde su introducción en 1995.

Fisiológicamente, reduce la función de producción hepática de glucosa, pero no todos sus efectos pueden explicarse por este mecanismo y existe una creciente evidencia de un clave papel para el intestino. A nivel molecular los hallazgos varían en función de las dosis de metformina empleadas y la duración del tratamiento, con claras diferencias entre la administración aguda y crónica. Se ha demostrado que actúa a través de mecanismos dependientes de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) e independientes de la AMPK; por inhibición de la respiración mitocondrial, pero también quizás por inhibición del glicerofosfato deshidrogenasa mitocondrial, y un mecanismo que involucra al lisosoma. (15)

Sus indicaciones más pertinentes son DM2 de reciente diagnóstico, que no normaliza la glucemia después de un régimen alimenticio y actividad física y las personas asintomáticas con glucosa anormal en ayunas para prevenir del desarrollo de la enfermedad. Tiene la

ventaja de no incrementar el peso de los pacientes, como si lo hacen otros hipoglucemiantes orales y la insulina (14).

Al ser considerado un fármaco tan noble se puede esperar que sea factible indicarlo en cualquier estadio de la ERC, pero existen múltiples organizaciones que tienen ciertas diferencias en cuanto a las indicaciones en este tipo de situación específica.

En el *European Renal Best Practice* lo maneja como elección en todos los estadios de ERC y se recomienda su uso, con ajuste de dosis, hasta en FGe de 15mL/min/1,73m² y no lo contraindica en pacientes en diálisis o con FGe <15mL/min/1,73m². El argumento principal es que los beneficios de la metformina superan los riesgos de acidosis láctica, especialmente si se ajusta la dosis a la función renal y se instruye al paciente en los factores de riesgo (12).

La *American Diabetes Association* (ADA), por su parte, indica que hay datos observacionales que sugieren que la metformina se puede usar de forma segura hasta FGe de 30-45mL/min/1.73m², con ajuste de dosis, pero mantiene la ERC como una contraindicación. La *Food and Drug Administration* (FDA) contraindica el fármaco cuando TFG <30mL/min/1.73m². (12).

Las metas del control metabólico y clínico son:

- Desaparición de la sintomatología
- Glucemia en ayunas 70-100 mg/dl
- Glucemia 2 horas postprandial ≤ 140 mg/dl
- Hemoglobina glucosilada (HbA1c) < 6%
- Colesterol total < 200 mg/dl
- Colesterol HDL > 45mg/dl
- Colesterol LDL < 150 mg/dl
- Presión arterial ≤ 130/85

Al ser este un fármaco tan importante en el control de la DM2 vale la pena hablar de las presentaciones del mismo, dosis recomendada y algunas recomendaciones, este se expende en comprimidos de 500, 850 y 1000 mg y existen formulaciones de acción retardada, encima

de los 500 mg se la debe dividir en 2 tomas diarias, con la finalidad de evitar molestias gastrointestinales. La dosis de 2000 mg no se consigue un efecto aditivo por lo que no tiene sentido sobrepasarla.

En términos generales, es bien tolerada; sin embargo, es muy poco frecuente: producción de acidosis láctica, también puede ocasionar trastornos digestivos como gastritis, dolor abdominal, diarrea, producción de gases y se ha descrito que a una dosis mayor de 1500 mg diarios puede ocasionar deficiencia de vitamina B12. (14)

III.II INHIBIDORES DE LA DIPEPTIL PEPTIDASA 4 (iDPP4)

Si no se alcanza el objetivo de A1C después aproximadamente 3 meses, se debe considerar una combinación de metformina y otro antidiabético oral, la elección se basa en preferencias, características del paciente, la enfermedad y el fármaco. Para todos los pacientes se considera la terapia dual cuando la A1C sea igual o mayor al 9% (4).

Algunos de los inhibidores de DPP-4 son sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina los cuales son moléculas pequeñas que permiten el control de la glucosa por múltiples mecanismos ya que incorporan la enzima DPP-4 la cual se expresa en la superficie de la mayoría de las células que desactivan algunos péptidos bioactivos, incluyendo las hormonas incretinas, polipéptido insulino-trópico dependiente de la glucosa (GIP) y GLP-1, aumentan el GLP-1 nativo que estimula eficazmente la secreción de insulina, suprime la liberación de glucagón y mejora el control de la glucosa en pacientes con DM2, también su efecto neutro de peso y menor riesgo de la hipoglucemia los hace atractivos para su uso (6,11).

Estos fármacos suelen ser de elección en los pacientes considerados frágiles, adultos mayores y su uso se puede dar aun en TFG bajas, menores a estadio 3B sin tener el riesgo de hipoglucemia.

Sitagliptina

La sitagliptina es un fármaco que extiende la función proinsulina del Péptido Similar al Glucagón tipo 1 (GLP-1) inhibiendo su degradación lo que conlleva una menor resistencia a

la insulina, disminuye la hidrólisis de ácidos grasos, mejora los niveles de la hormona incretina y disminución de la lipogénesis intrahepática con aumento de la oxidación de lípidos. (16)

Varios estudios han evaluado la eficacia y seguridad de los inhibidores de DPP4. La evidencia disponible indica que su uso reduce eficazmente la HbA1c y puede ser seguro en pacientes en diversas etapas de la ERC, siendo opciones farmacoterapéuticas adecuadas en pacientes con deterioro de la función renal. Además, hay estudios que han evaluado la eficacia de Inhibidores de DPP4 como terapia complementaria en pacientes con Diabetes y daño renal (6).

El mecanismo sobre la protección de la lesión renal diabética se examinó mediante la expresión de la vía del factor de crecimiento transformante $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)/Smad, al inhibir el índice renal y atenuar la proteína urinaria de 24 h, reducir el BUN y la creatinina sérica, inhibir la fibrosis renal progresiva y aumentar la matriz extracelular, incluidos el colágeno IV y la fibronectina. (17, 18), sin embargo, no se establece el periodo en el cual se observan dichos cambios.

IV. EFECTO CARDIOPROTECTOR Y NEFROPROTECTOR DE METFORMINA- SITAGLIPTINA

La enfermedad cardiovascular es la principal causa morbilidad y mortalidad en pacientes con diabetes mellitus. Entre los factores de riesgo cardiovascular se encuentran dislipidemia, obesidad, sedentarismo y tabaquismo, además de los factores genéticos, así como la diabetes Mellitus (DM), que se asocia con mayor riesgo de falla cardiaca, enfermedad cardiaca hipertensiva y con aumento de dos veces la mortalidad en hombres y tres en mujeres comparado con no diabéticos, de ahí que se le considera como un equivalente de enfermedad cardiovascular (19) por lo cual es de interés el desarrollar las estrategias necesarias para el control de la DM2 como patología de base y con ello reducir la posibilidad del desarrollo de patologías cardiovasculares.

Múltiples estudios se han abocado a este fin entre los cuales se reportan el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) el cual demostró menor riesgo de complicaciones macro y microvasculares en pacientes con sobrepeso que realizaron control estricto en terapia con metformina, también una revisión de Cochrane en 2005 que concluyó que la metformina fue superior en la disminución de desenlaces asociados con DM, incluyendo mortalidad por todas las causas con lo cual se puede concluir que la metformina es segura desde el punto de vista cardiovascular al asociarse a disminución de complicaciones de este origen (19).

Otro de los fármacos empleados con esta finalidad son los Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDDP4) cuyo primer fármaco introducido fue la sitagliptina, este reduce los valores de glucosa en sangre, causa descenso de HbA1c, no induce hipoglucemias, no modifica el peso y tiene buena tolerancia. En los pacientes diabéticos es fundamental el abordaje global y tener un apropiado control de los factores de riesgo CV para reducir el riesgo de complicaciones micro y macro vasculares. Es importante saber que, al emplear fármacos para control de glucemia en pacientes diabéticos, estos fármacos deben tener un apropiado perfil de seguridad CV. Algunos estudios como el *Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes* muestran que el uso de este fármaco no aumenta los riesgos de complicaciones cardiovasculares. Por lo tanto, se sabe que los IDPP-4 no incrementan el riesgo de eventos CV (21).

Desde el punto de vista cardiovascular es importante mencionar que al reducir ambos los niveles de hemoglobina glucosilada, esto disminuye el daño a la microvasculatura, pero además el efecto sobre el perfil lipídico, en el cual se determina el efecto benéfico al reducir el colesterol total en 6.57 mg/dl y 4.69 mg/dl del LDL en pacientes adultos no diabéticos (22) pero que se puede esperar también efecto similar en los pacientes ya diagnosticados con diabetes mellitus 2.

También está demostrado que una disminución de la HbA1c de 0.9% reduce los episodios cardiovasculares en torno al 10-15% y que cifras cercanas al 7% reduce las complicaciones microangiopáticas como las relacionadas a enfermedad renal (10) por lo tanto la marcada

utilidad del uso combinado de metformina y sitagliptina cuya suma combinada de la reducción de la HbA1c permite llegar este parámetro valores cercanos a 7% y tener los correspondientes beneficios.

Por lo anteriormente descrito, se propone que la combinación de ambos medicamentos pueda tener un efecto nefroprotector y cardioprotector que se vea reflejado en los parámetros de la tasa de filtrado glomerular, hemoglobina glucosilada y en colesterol LDL.

VIII. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

En las últimas dos décadas las enfermedades crónicas no transmisibles, se han posicionado en los primeros lugares como causa de muerte general. La diabetes y sus complicaciones, la nefropatía y la cardiopatía diabética son uno de los principales problemas de salud en México. La ENSANUT 2020 menciona que el 14.4% de los adultos mayores de 20 años tienen diabetes, siendo el porcentaje mayor de 30% después de los 50 años.

Al ser un problema de gran magnitud, con el paso de los años se ha indagado en diferentes terapias farmacológicas que permitan un control más apropiado de la diabetes y así evitar el daño renal y cardiaco de los pacientes que las padecen de manera conjunta. En Michoacán el 84.1% están en tratamiento farmacológico, siendo el más frecuente los hipoglucemiantes orales en un 73.7% (Encuesta Nacional de salud y Nutrición. Michoacán, 2020).

Dentro de las medidas farmacológicas existen diversos grupos de medicamentos, de los cuales 2 de los más utilizados son la Metformina y la Sitagliptina. Estos fármacos tienen una eficacia para el control de la HbA1c al lograr una reducción de la misma, este decremento es de 1-2% correspondiente a la Metformina y de 0.6-0.9% para la Sitagliptina (10, 11), con lo cual se tiene un mejor control no solo de la diabetes si no también el beneficio intrínseco sobre la enfermedad renal crónica.

En la misma encuesta ENSANUT (2020), se hace énfasis en otra de las condiciones patológicas que tienen mayor impacto en la población y que tiene estrecha relación con la diabetes mellitus, es la enfermedad cardiovascular, término se refiere a enfermedades del corazón y vasos sanguíneos, producidas principalmente por la acumulación de placas de colesterol en las paredes de arteria, haciéndolas estrechas. Algunas otras causas de la enfermedad cardiovascular son: Niveles elevados de ácido úrico, diabetes, obesidad, tabaquismo, estrés. Estas enfermedades cardiovasculares son: cardiopatía coronaria, insuficiencia cardiaca, arritmias, valvulopatías, hipertensión, accidente vascular cerebral, o

cardiopatía congénita. Siendo más que notoria la relación de la diabetes mellitus con enfermedad cardiovascular gracias a la gran cantidad de factores de riesgo que comparten.

En el IMSS se ha otorgado a los derechohabientes ambos fármacos de manera individual; recientemente se cuenta con la presentación combinada de Metformina-Sitagliptina, con lo cual se pretende tener mayor eficacia al momento de lograr metas terapéuticas. Esto motiva a esperar que la sinergia de dichos fármacos pudiera potenciar el efecto de ambos y lograr una reducción de la HbA1c y con ello evitar que disminuya la tasa de filtrado glomerular en los pacientes con enfermedad renal crónica y así mismo un posible efecto benéfico sobre el perfil metabólico general del paciente para un beneficio sobre la enfermedad cardiovascular.

IX. JUSTIFICACIÓN

La Diabetes Mellitus 2 y la enfermedad cardiovascular ya que se han convertido en uno de los principales problemas de salud en México, siendo parte de las enfermedades crónicas más prevalentes en nuestro medio. La diabetes mellitus 2 presentándose en el 9.9% de los adultos, siendo mayor en mujeres (11.8%) que en hombres (7.8%), siendo acompañada de complicaciones las cuales se presentan varios años después del diagnóstico teniendo un mayor riesgo de que este sea el daño micro vascular destacando el gran riesgo de progresión hacia enfermedad renal crónica terminal, cuyos únicos tratamientos consisten en la diálisis o el trasplante renal. Así también, la enfermedad cardiovascular que por sus factores de riesgo que comparte con la diabetes no es rara la presentación combinada, y cuyas consecuencias a largo plazo son igual de letales y generan un mal pronóstico para la salud del paciente y su calidad de vida.

Al ser de reciente introducción al cuadro básico del Instituto Mexicano del Seguro Social la combinación Metformina-Sitagliptina se puede aprovechar para dar seguimiento a todos los pacientes que inician a recibirlo, así como la realización de la comparativa de estudios previos o la toma de un estudio de control para llevar a cabo la comparativa al transcurrir un periodo determinado, todo esto para valorar si existe un beneficio en dar la terapia combinada, la gran mayoría de pacientes con DM2 padecen otras enfermedades y por lo tanto toman un gran número de fármacos cayendo así en la polifarmacia, en este caso se evitaría la contribución para disminuirla. Al tener polifarmacia olvidan en algunos momentos tomar alguno de los mismos, por lo tanto, beneficiaría al gran número de pacientes.

Se pretende que con esto se llegue a la obtención de resultados que sea positivos y demuestre mejoría en lo referente a la TFG si hay un mantenimiento, aumento o disminución y por consiguiente un efecto nefroprotector de este esquema, lo cual permitirá generar recomendaciones en los planes de tratamiento del paciente diabético al cual se le pretende disminuir el riesgo de complicaciones microvasculares.

X. HIPÓTESIS

El uso combinado de metformina-sitagliptina tiene un efecto nefroprotector al reducir la hemoglobina glucosilada en un 1.6-2.9% (10, 11) en los pacientes con DM2.

El uso combinado de metformina-sitagliptina tiene un efecto cardioprotector al tener efecto benéfico sobre el perfil lipídico al reducir el Colesterol Total en un 6.57 mg/dl y el c-LDL en un 4.69 mg/dL (22) en los pacientes con DM2.

XI. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto nefroprotector y cardioprotector del uso combinado de metformina-sitagliptina después de seis meses de tratamiento.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar la Tasa de Filtrado Glomerular al inicio y al término del tratamiento combinado de metformina-sitagliptina después de 6 meses de tratamiento y su relación con los niveles de HbA1c.
- Comparar los niveles del perfil lipídico (CT, colesterol LDL) en los pacientes antes y después de uso del tratamiento establecido después de 6 meses de tratamiento.

XII. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio cuasi experimental

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes con Diabetes tipo 2 adscritos a la UMF 80 que iniciarán terapia combinada de metformina-sitagliptina. 2021-2022

TAMAÑO DE MUESTRA

Calculo 1: Utilizando la formula de Diferencia de medias, con lo que se espera una reducción del colesterol-LDL de 4.69 mg/dL.

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

Donde

$$Z_{\alpha} = 1.96 (\alpha = 0.05)$$

$$Z_{\beta} = 1.645$$

S = varianza

d = Valor de la diferencia que se desea detectar

Al substituir:

$$Z_{\alpha} = 1.96$$

$$Z_{\beta} = 1.645$$

$$S = 7.38$$

$$d = 4.69$$

$$n = \frac{2(1.96 + 1.645)^2 * (7.38)^2}{(4.69)^2}$$

$$n = \frac{2(3.605)^2 * 54.64}{21.99}$$

$$n = 2840.41/21.99$$

$$n = (11.34)^2$$

$$n = \mathbf{129.16 \text{ participantes}}$$

Calculo 2: Utilizando la formula de Diferencia de medias, con lo que se espera una reducción de la HbA1C de 2.9 mg/dl (10).

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

Donde

$$Z_{\alpha} = 1.96 (\alpha = 0.05)$$

$$Z_{\beta} = 1.645$$

S = varianza

d = valor de la diferencia que se desea detectar

Al substituir:

$$Z_{\alpha} = 1.96$$

$$Z_{\beta} = 1.645$$

$$S = 3.35$$

$$d = 2.9$$

$$n = \frac{2 (1.96 + 1.645)^2 * (3.5)^2}{(2.9)^2}$$

$$n = \frac{2 (3.605)^2 * 12.25}{21.99}$$

$$n = 636.755/8.41$$

$$n = (11.34)^2$$

n= 75.71 participantes

Por lo anterior, usando el cálculo del tamaño de la muestra por diferencia de medias entre los parámetros a medir, decidimos incluir un tamaño de muestra de 130 pacientes.

n= 130 pacientes

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Diabetes según criterios de la ADA
- Que tengan tratamiento previo con glibenclamida, metformina no combinada y acarbosa)
- Que en el último trimestre tenga una hemoglobina glucosilada con descontrol (HbA1c >6.5%)
- Derechohabientes del IMSS, adscritos a la UMF 80
- Mayores de 20 años
- Sexo indistinto
- Que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado

No Inclusión:

- Pacientes con DM2 previamente tratados con metformina y sitagliptina de manera conjunta.
- Que tengan una Tasa de filtrado glomerular <30 ml/min
- Padecer otra patología que influya en su función renal (hipoplasia renal, nefropatía lúpica.)
- Padecer una comorbilidad que influya en su control glucémico (problemas psiquiátricos, demencia senil, padecimientos que ameriten tratamiento farmacológico con esteroides)
- Pacientes embarazadas o en primeros 6 meses de lactancia

Eliminación:

- No deseo de seguir participando en el estudio
- No tener apego al tratamiento

VARIABLES DEPENDIENTES

Efecto nefroprotector y cardioprotector en pacientes con DM2

VARIABLES INDEPENDIENTES

Uso combinado de metformina-sitagliptina

VARIABLE CONFUSORA

Nivel de Actividad Física de los participantes

VARIABLE DE CONTROL

Numero de calorías por día y apego a la Dieta

CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	De acuerdo al número de años vividos	Cuantitativa	Edad en años
Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras.	Identificación de hombres y mujeres	Cualitativo	Hombres Mujeres
Peso	Magnitud física con que medimos la cantidad de materia que contiene un cuerpo	Uso de una báscula para cuantificar la masa en kilogramos	Cuantitativa	Kilogramos
Talla	Medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza.	Utilización del metro que se encuentra en las básculas para pesar y medir.	Cuantitativa	Centímetros
Índice de masa corporal (IMC)	Indicador de la relación entre el peso y la talla. Utilizado para clasificar el estado del peso del paciente.	Cálculo del índice de Quetelet. $(\text{Peso}/\text{Talla}^2)$ se categorizará en: <18 BAJO PESO 18 A 25 NORMAL >25 SOBREPESO >30 OBESIDAD	Cualitativa	1. Bajo Peso 2. Normo peso 3. Sobrepeso 4. Obesidad
Tasa de filtrado glomerular	Examen que brinda un cálculo aproximado de la cantidad de sangre que pasa a través de los glomérulos cada minuto.	Utilización de la fórmula de COCKCROFT – GAULT para establecer la tasa de filtrado glomerular. Para ello se solicitará la creatinina sérica.	Cuantitativa	mL/min/1.73m ²
HbA1C	Estudio de laboratorio que permite medir el nivel promedio de glucosa en la sangre durante los últimos tres meses.	Se medirá del reporte que brinda el laboratorio de análisis clínico	Cuantitativa	Miligramos por decilitro (mg/dl).
Glucosa en ayuno	Es la medida de concentración de glucosa libre en la	Se medirá del reporte que brinda el laboratorio de análisis clínico		Miligramos por decilitro (mg/dl).

	sangre, suero o plasma sanguíneo.		Cuantitativa	
Colesterol Total	Lípido que se encuentra en la membrana plasmática, tejidos corporales y en el plasma sanguíneo.	Se medirá del reporte que brinda el laboratorio de análisis clínico	Cuantitativa	Miligramos por decilitro (mg/dl).
Colesterol-LDL	Lipoproteínas que transportan el colesterol a los tejidos como las arterias. Colesterol de baja densidad	Se medirá del reporte que brinda el laboratorio de análisis clínico	Cuantitativa	Miligramos por decilitro (mg/dl).
Colesterol-HDL	Lipoproteínas que transportan el colesterol desde los tejidos del cuerpo hasta el hígado. Colesterol de alta densidad	Se medirá del reporte que brinda el laboratorio de análisis clínico	Cuantitativa	Miligramos por decilitro (mg/dl).
Triglicéridos	Unión de tres ácidos grasos libres más una molécula de glicerina	Se medirá del reporte que brinda el laboratorio de análisis clínico	Cuantitativa	Miligramos por decilitro (mg/dl).
Actividad Física	Cualquier movimiento corporal producido por los músculos que exija gasto de energía	Utilizando el instrumento RAPA, se categorizará en: a) Sedentario (1 pt) b) Poco activo (2 pts) c) Poco activo regular ligero (3 pts) d) Poco activo regular (4-5 pts) e) Activo (6-7 pts)	Cualitativo	Sedentario Poco activo Poco activo regular ligero Poco activo regular Activo
Dieta	es baja en sal y alta en frutas, vegetales, granos integrales, lácteos bajos en grasas y proteínas magras	Se categorizará en relación al plan nutricional personalizado, de acuerdo al número de calorías ingeridas y el grado de apego a la misma.	Cuantitativa-Cualitativa	Numero de Calorías y Apego a la dieta

DESCRIPCIÓN OPERATIVA

Previo evaluación y autorización por parte del Comité de Ética en Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social, se procederá a reunir a los Médicos familiares que participarán en el reclutamiento de pacientes en base a los criterios de selección y se les entregarán de manera impresa los formatos de Consentimiento Informado.

Aquellos pacientes que acepten participar y firme del consentimiento informado, se les realizará en los consultorios de medicina familiar, las siguientes mediciones antropométricas:

- Peso corporal (Kg) en báscula con estadímetro con bata clínica y sin zapatos.
- Medición de la talla (m) en posición erecta, con talones juntos y los pies separados en un ángulo de 60°, con la cabeza en un plano horizontal de Fráncfort (línea imaginaria que une el borde superior del conducto auditivo con la órbita), brazos libres a los costados y las palmas hacia las caderas.

Además, se les aplicará el Cuestionario “*Rapid Assessment of Physical Activity*” (RAPA), instrumento que permite medir el grado de actividad física, que consta de 7 reactivos con respuestas dicotómicas (si/no) y que le llevará al paciente contestar en 2 minutos aproximadamente, este instrumento tiene una sensibilidad de 81% y una especificidad del 69%. (23, 24) este cuestionario se aplicará al en el mes 0, 1, 2 y 6 del seguimiento al paciente.

Así mismo se le otorgará la solicitud para los estudios de laboratorio, los cuales se llevarán a cabo en el laboratorio de análisis clínicos de la UMF 80, que incluyen: glucosa sérica, colesterol, HDL, LDL, triglicéridos, creatinina y hemoglobina glucosilada. Siendo la toma de cada uno de estos al inicio y a los 6 meses del inicio del tratamiento, en el caso de la hemoglobina glucosilada si se cuenta con un resultado de laboratorio del mismo, no mayor a 1 mes, se usará para ingresarlo como valor inicial. Dichos estudios se registrarán en el expediente electrónico en su próxima cita mensual.

En la segunda consulta se recabarán las mediciones iniciales y los resultados de laboratorio en sus expedientes electrónicos; se calculará la tasa de filtrado glomerular empleando la fórmula de Cockcroft-Gault, misma que requiere los datos como la creatinina, peso, talla y

sexo. El resultado que nos de la fórmula nos permitirá clasificar a los pacientes enfermos renales crónicos con base en su TFG, siendo esta la siguiente:

Estadio	Descripción	TFGe (mL/min/1.73m ²)
1	Daño renal con TFGe normal o elevada	≥ 90
2	Daño renal con disminución leve de la TFGe	60-89
3	Disminución moderada de la TFGe	30-59
4	Disminución grave de la TFGe	15-29
5	Falla renal	< 15

TFGe = Tasa de filtración glomerular estimada mediante la fórmula de MDRD; KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcome.

Una vez establecida y registrada la condición inicial en la cual se captó al paciente, a este se le iniciará un esquema terapéutico basado en la combinación de metformina-sitagliptina el cual llevará durante un periodo de 6 meses. Cada mes el paciente estará acudiendo a su cita con el médico familiar el cual le resurtirá el medicamento por un mes más, además, se le solicitará al paciente que acuda con la caja del medicamento otorgado y esta deberá estar vacía, siendo así la forma en que corroborará que el paciente esté llevando un buen apego al tratamiento.

Además, a los pacientes se les enviará al Departamento de Nutrición de la UMF 80 para que le otorgue una dieta DASH (Enfoques Alimentarios para Detener la Hipertensión o *Dietary Approaches to Stop Hypertension*), la cual es baja en sal y alta en frutas, vegetales, granos integrales, lácteos bajos en grasas y proteínas magras, a través de un plan de alimentación personalizado que oscile entre 1800 y 2200 calorías, de acuerdo a las necesidades energéticas de los participantes, donde será evaluado de manera bimensual. En cada consulta con el paciente se estará llevando a cabo el cuestionamiento de si se lleva a cabo la dieta de manera adecuado, se le solicitará que en un calendario marque todo aquel día en el cual SI cumpla con esta, y una cruz cuando no lo haga.

Cada paciente tendrá un seguimiento mensual en la consulta externa por su propio médico familiar y el será el responsable de estar monitoreando de manera mensual el apego al

tratamiento y los eventos adversos no serios (diarrea, náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal, sabor metálico o pérdida de peso) Sin embargo, en caso de presentar un evento adverso grave como: angioedema, pancreatitis, pénfigo bulloso o acidosis metabólica, contará con los teléfonos de los investigadores para notificarlo y además, podrá acudir al Hospital General Regional No. 1, en Charo Michoacán, donde será atendido en el servicio de Urgencias. Además, para monitorear estos eventos adversos, se pedirá a la asistente médica cuando un paciente no acuda a su cita programada para que se le localice vía telefónica para conocer su estado de salud al momento y se llevará un registro de dichas actividades.

Tras 6 meses de iniciado el tratamiento se le solicitarán las mismas mediciones antropométricas y bioquímicas al paciente, con la finalidad de realizar la comparativa entre los parámetros iniciales y finales, así como la interpretación sobre el aumento, mantenimiento o reducción de los parámetros de nefropatía y cardiopatía.

Todos los datos obtenidos se registrarán en una base de datos para el posterior análisis e interpretación de los mismos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos se usó estadística descriptiva e inferencial. Las variables categóricas se presentan en frecuencias con sus respectivos porcentajes, para variables cuantitativas se utilizará la prueba de Kolmogorov-Smirnov para identificar la normalidad de los datos, por lo que se usan medidas de tendencia central: media \pm desviación estándar o mediana con su rango intercuartílico. Para la diferencia de medias entre las variables cuantitativas se utiliza t student para muestras relacionadas. Se habla de significancia estadística cuando resulte una $p < 0.05$. Todos los cálculos se realizan con el paquete estadístico SPSS versión 23.0 para Windows.

XIII. ASPECTOS ÉTICOS

La realización de este protocolo está apegada y cumple con los principios y normas éticas propuestas en la declaración de Helsinki de 1975, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y los códigos y normas Internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Procurando en todo momento el cuidado en cuanto a la seguridad y bienestar de los pacientes, cumpliendo con un apego a los principios del Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki y sus enmiendas, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos (Regla Común).

Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud en su título segundo, capítulo 1, artículo 13.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Artículo 14.- La investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases: se ajustara a los principios científicos y éticos que la justifiquen, contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal. Artículo 16.- En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo solo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice. Artículo 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

Para efectos de este estudio y apegados a este reglamento, la investigación se clasificó en la **Categoría II**. Investigación con riesgo mayor al mínimo ya que se realizará una intervención farmacológica, además de procedimientos comunes de medición, preguntas dirigidas y extracción de sangre por punción venosa en adultos con aceptable estado de salud en una ocasión durante el estudio. Se llevará a cabo la aplicación de un consentimiento informado, según el artículo 20.- Se entiende por consentimiento informado el acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los

procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

XIV. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos Humanos

Personal	Formación académica	Función
Dra. Anel Gómez García	Doctora en Ciencias en Farmacología. Investigador Asociado del Centro de investigación Biomédica de Michoacán	Asesor y apoyo intelectual
Dr. Gerardo Muñoz Cortes	Médico Familiar, Doctor en Ciencias de la Educación y Maestro en Ciencias de la Salud y Médico Familiar de la Unidad de Medicina Familiar No. 80	Co-Asesor metodológico y apoyo intelectual
Dra. Gabriela Medina García	Investigadora del Hospital Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS	Co-Asesor metodológico
Dra. Libertad Escudero	Médico Familiar, Maestra en Ciencias de la Salud	Reclutamiento de pacientes
Dr. Guillermo Muñoz Altamirano	Médico Residente de Medicina Familiar	Redacción del anteproyecto, Reclutamiento de pacientes y análisis de resultados

Recursos Físicos

- Unidad de Medicina Familiar N° 80
- 28 Consultorios de Medicina Familiar
- 2 Consultorios de Nutrición y Dietética
- 1 Laboratorio de análisis clínicos

- Equipos de cómputo con acceso a los expedientes electrónicos del IMSS.

Recursos Materiales

- Hojas blancas
- Bolígrafos y lápices
- Gomas de borrador
- Equipo de computo
- Base de datos en sistema de cómputo
- Formato de recolección de datos

Recursos Financieros

Los gastos que genere la investigación serán cubiertos por el Instituto Mexicano del Seguro Social ya que son medicamentos y estudios de laboratorio con los que ya cuenta la unidad. Al mes de marzo de 2021 se contaba con existencia de 21,136 unidades de este fármaco en la unidad por lo cual se tiene abasto suficiente.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Marzo- junio 2021	Julio- Agosto 2021	Agosto 2021- Enero 2022	Febrero 2022- Julio 2022	Agosto- Diciembre 2022	Enero-julio 2023
Elaboración protocolo	X					
Aprobación protocolo por CLIEIS		X				
Recolección de datos			X	X		
Evaluación inicial (mes 0)			X			
Evaluación Final (mes 6)				X		
Análisis de datos					X	
Interpretación datos					X	
Resultados y conclusiones					X	
Presentación Resultados y conclusiones en el Foro de Investigación					X	
Redacción manuscrito publicación					X	
Presentación final de tesis						X

XV. RESULTADOS

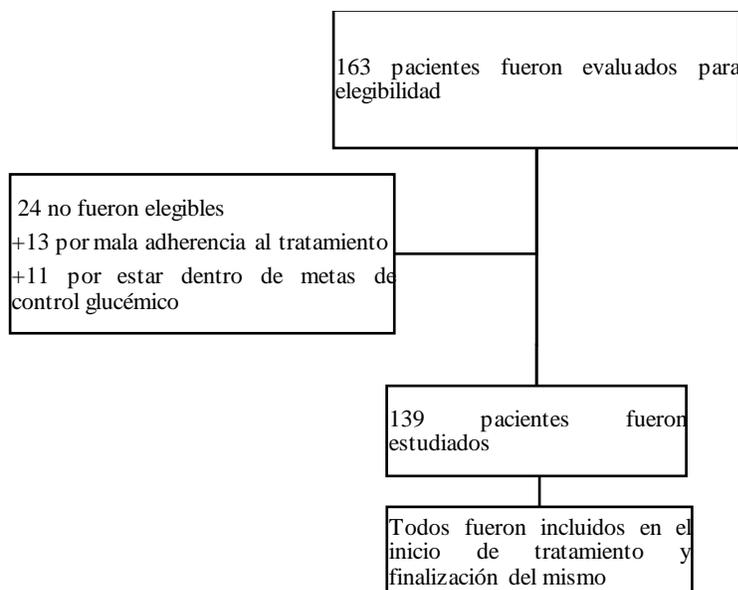


Figura 1. Diagrama de flujo del total de pacientes, número de excluidos y total de la muestra representativa.

Se estudiaron 163 pacientes con diabetes mellitus 2 de los cuales 24 fueron excluidos, de estos 13 por mala adherencia al tratamiento y 11 por estar dentro de metas de control glucémico, por lo tanto, el número de pacientes que fue estudiado en el protocolo es de 139 pacientes. La edad de elegibilidad de los pacientes fue de 55.7 ± 12.5 años, de los cuales 50 (36%) fueron hombres y 89 (64%) fueron mujeres.

Todos los pacientes incluidos inicialmente tenían como tratamiento antidiabético oral únicamente metformina a dosis promedio de 1,700- 2,550 mg por día. A estos se les inicio el tratamiento con la combinación sitagliptina-metformina 50mg/850mg dos veces al día.

En la tabla I se muestra los parámetros antropométricos pre y post tratamiento después de 6 meses. Se realiza prueba de muestra emparejadas y una $p < 0.05$.

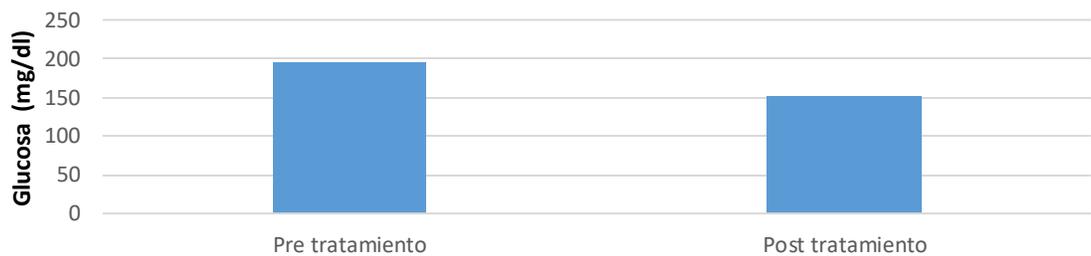
Tabla I. Características antropométricas y de presión arterial pre y post tratamiento.

Variable	Valor pre tratamiento	Valor post tratamiento	P
Peso (kg)	73.71±13.98	73.72 ±14.16	0.970
Talla (metros)	1.58± 0.08	1.58 ± 0.08	0.997
IMC (kg/talla²)	29.42 ±5.08	29.42± 5.08	0.997
DM2 (años Dx)	6±4	6.6±4.6	0.970
TAS (mmHg)	118±10	118±9	0.997
TAD (mmHg)	74±6	74±5	0.997

IMC: Índice de masa corporal; TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica; DM2: Diabetes mellitus 2; HAS: Hipertensión arterial sistémica; Dx: diagnostico

Durante el periodo de tratamiento de los pacientes con el fármaco en estudio, no se reportó que ninguno experimentara algún efecto adverso leve, moderado o grave.

La glucosa después del tratamiento con la combinación sitagliptina-metformina disminuyo de manera significativa P=0.0001 figura 2.



**Figura 2. Comparativa promedio niveles de glucosa pre y post tratamiento
P= 0.0001**

Los valores de Hemoglobina glucosilada mostraron una mejoría en cuanto a los parámetros del pre y post tratamiento a los 6 meses con un $P=0.0001$. Figura 3.



Figura 3. Comparativa promedio niveles de Hb1Ac (%) pre y post tratamiento

P= 0.0001

Al analizar los valores de colesterol total se pudo apreciar una mejoría en los mismos después de 6 meses del tratamiento combinado de los fármacos en estudio, con un $P=0.0001$.
Figura 4.

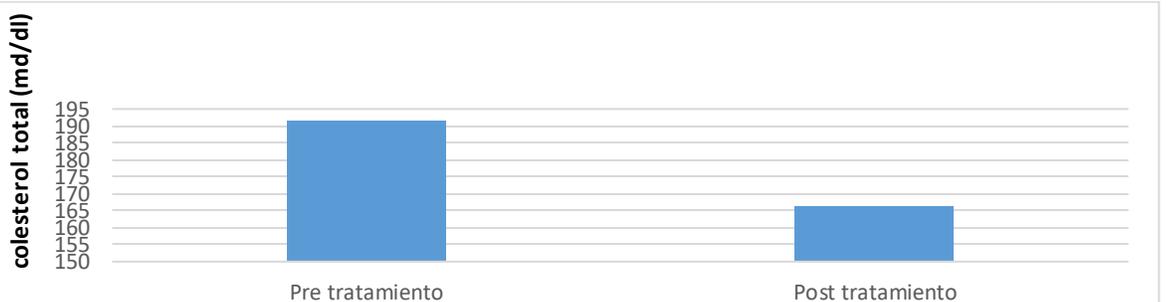


Figura 4. Comparativa promedio niveles de colesterol total (md/dl) pre y post tratamiento

P= 0.0001

En cuanto a la diferencia pre y pos tratamiento de los valores de triglicéridos, se pudo observar un cambio estadísticamente significativo, el cual mostro en el pre tratamiento valores de mayores al del post tratamiento, con un $P= 0.042$. Figura 5.



Así mismo hubo 3 variables las cuales no presentaron un cambio estadísticamente significativo, estos fueron HDL que mostro 43.34 ± 11.02 pre tratamiento y 44.02 ± 10.17 pos tratamiento con un $P=0.596$, LDL con 125.70 ± 31.07 pre tratamiento y 127.28 ± 42.57 pos tratamiento con un $P=0.727$.

Por último, se notó que la Tasa de Filtrado glomerular no presento cambios estadísticamente significativos (Pre 95.14 ± 22.15 , pos 94.05 ± 18.47 y $P=0.391$). Pero si se compara el total de pacientes que se encontraba en cada uno de los estadios en el pre y el pos tratamiento se puede validar que hay una mejoría en cuanto a que no existió una progresión de la enfermedad renal crónica en el lapso de los 6 meses del tratamiento farmacológico. Tabla II.

Tabla II. TFG pre y post tratamiento.

Estadio	Pretratamiento	Post tratamiento
E1	92 (68.1%)	91 (67.4%)
E2	35 (25.9%)	38 (28.1%)
E3	8 (5.9%)	6 (4.4%)

E1: Estadio 1 de la enfermedad renal crónica; E2: Estadio 2 de la enfermedad renal crónica; E3: Estadio 3 de la enfermedad renal crónica.

XVI. DISCUSIÓN

Durante la realización del protocolo se encontraron ciertas limitaciones, entre ellas el que algunos pacientes no siguieron las indicaciones de la toma del fármaco y lo suspendieron, así también que después de algunos meses el fármaco dejó de estar en existencia en la unidad y no se pudo conseguir una muestra aun mayor para un análisis más extenso. Este protocolo es relevante por la gran cantidad de pacientes con las enfermedades estudiadas y por la capacidad que existe de que sea replicado en cualquier unidad que cuente con los medios posibles. Así también los resultados pueden ser aplicados a la población o solo de la unidad en que se realizó si no en cualquier otra cuya población esté dentro de parámetros similares a la que se estudió.

Con base a los resultados se determinó que existe efecto cardio y nefroprotector el cual se esperaba fuera así tomando como parámetros los diversos estudios previos que comentaban que los fármacos de manera separada, traían beneficio y mejoras en los parámetros bioquímicos tanto para el perfil lipídico como para la función renal, todo esto hace consistente la relación de los resultados con su interpretación.

XVII. CONCLUSIONES

La finalidad del protocolo fue determinar el efecto nefroprotector y cardioprotector del uso combinado de metformina-sitagliptina después de seis meses de tratamiento, el cual se vio reflejado en la comparación de los parámetros bioquímicos pre y post tratamiento.

Al comparar la Tasa de Filtrado Glomerular al inicio y al término y su relación con los niveles de hemoglobina glucosilada se puede apreciar un aparente efecto nefroprotector ya que los niveles de la hemoglobina glucosilada bajaron en promedio 0.7 % y si bien los valores de la Tasa de Filtrado Glomerular disminuyeron un promedio de 0.19 ml/min/1.73m², esta no está considerada como una progresión significativa de la enfermedad renal crónica, por lo tanto, existe protección.

Cuando se comparan los niveles del perfil lipídico en los pacientes antes y después de uso del tratamiento establecido se aprecia una mejoría significativa en los valores de colesterol total y de triglicéridos por lo cual se infiere que existe un factor cardioprotector, el cual esta aunado a la mejoría en los valores de la hemoglobina glucosilada la cual al disminuir reduce el riesgo de lesión micro vascular.

XVIII. RECOMENDACIONES

Se recomienda el uso de la combinación de metformina-sitagliptina ya que se observó un efecto nefroprotector y cardioprotector después de seis meses de tratamiento puesto que mejoro el perfil lipídico en los pacientes antes y después de uso del tratamiento, así como la mejoría en los valores de la hemoglobina glucosilada la cual al disminuir reduce el riesgo de lesión micro vascular. Todo esto además de que el empleo de la combinación de estos dos fármacos en un solo comprimido resulta evidentemente más práctico para el paciente a comparación de la presentación por separado.

XIX. BIBLIOGRAFÍA

1. Muñoz H.A, Lúquez A.J, Gómez A.J. Fisiopatología de la hepatitis C y diabetes mellitus. Hacia la cura de dos epidemias en el siglo XXI. Rev Colomb Gastroenterol. 2019;34(3):277–87.
2. Reveles F, Tlapale A, Gallegos J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19. Diabetes mellitus en México. Salud Pública Mex. 2020;61(6):45-56.
3. González R. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. Diabetes mellitus en Michoacán. Salud Publica Mex. 2020;61(6):62-63.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2021. Diabetes Care 2021; 44 (S1):S15-S73.
5. Raveendran AV, Chacko EC, Pappachan JM. Non-pharmacological treatment options in the management of diabetes mellitus. Eur Endocrinol. 2018;14(2):31–9.
6. Gomez F, Abreu C, Gomez S, Barranco RJ, Umpierrez GE. Safety and efficacy of DPP4 inhibitor and basal insulin in type 2 diabetes: An updated review and challenging clinical scenarios. Diabetes Ther. 2018;9(5):1775–1789.
7. Aldrete JA, Chiquete E, Rodríguez JA, Rincón R, Correa R, García R, Perusquía E, Dávila JC, Reyes C, Pedraza J. Mortalidad por enfermedad renal crónica y su relación con la diabetes en México. Medicina Interna de México 2018;4(34):536-550.
8. Gutiérrez M, Polanco C. Enfermedad renal crónica en el adulto mayor. Rev Finlay 2018; 1(8): 1-8

9. Zhang Q, Wu Y, Lu Y, Fei X. Eficacia y seguridad de la metformina y de los inhibidores del cotransportador-2 de sodio-glucosa en adultos con diabetes tipo 1. *Rev Clin Esp* 2020; 220 (1): 8-21.
10. Mederos I, Vázquez Y, De la Cruz CY, López S, Mederos I. Efecto del tratamiento farmacológico de la diabetes sobre parámetros bioquímicos clásicos y estado redox. *Rev mex patol clín* 2020; 67 (1): 17–25.
11. Rodríguez N, Cautle P, Molina J. Hipoglucemiantes orales para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2: uso y regulación en México. *Rev Hosp Jua Mex* 2017; 84 (4): 203-211.
12. Martínez A, Górriz JL, Ortiz A, Navarro JF. Enfermedad renal crónica estadio 3B o mayor: ¿metformina para todos? *Nefrología. Guía ERBP* 2017; 37 (6): 567–571.
13. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetología* 2017; 60(9): 1566–1576.
14. Garmendia F. Hipoglucemiantes orales en el tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. *DIAGNOSTICO* 2020; 59 (1): 13–15.
15. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017; 60(9):1577–1585.
16. Xu B, Shen T, Chen L, Xia J, Zhang C, Wang H, et al. The effect of sitagliptin on lipid metabolism of fatty liver mice and related mechanisms. *Med Sci Monit* 2017; 23 (1): 1363–1370.
17. Wang D, Zhang G, Chen X, Wei T, Liu C, Chen C. Sitagliptin ameliorates diabetic nephropathy by blocking TGF- β 1/Smad signaling pathway. *Int J Mol Med* 2018; 41 (1): 2784-2792.

18. Oujo B, Muñoz-Félix JM, Arévalo M, Núñez-Gómez E, Pérez-Roque L, Pericacho M, et al: L-Endoglin overexpression increases renal fibrosis after unilateral ureteral obstruction. *PLoS One*. 2014 Oct 14; 9(10): e110365.
19. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375 (4): 323–334.
20. Guzmán G, Gómez J, Plaza L, Sánchez M. Normoglucemiantes orales y riesgo cardiovascular. *Revista colombiana de cardiología* 2018; 25 (5): 333–339.
21. Carramiñana F. Seguridad de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4. *SEMERGEN* 2018; 44 (1): 10-17.
22. W Shuwei, L Yonghong, Z Ziyu, S Xin, P Daoquan. Effects of metformin on blood lipid profiles in nondiabetic adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2020; 67 (2): 305-317.
23. Topolski TD, LoGerfo J, Patrick DL, et al. The Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA) among older adults. *Prev Chronic Dis* 2006; 3(4): A118.
24. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. CDC 24/7: Saving lives, protecting people [citado 2012 diciembre 22]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/physicalactivity/everyone/guidelines/adults.html>

ANEXO I. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Instituto Mexicano Del Seguro Social
OOAD Michoacán
Unidad de Medicina Familiar No. 80



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Morelia, Michoacán, a _____ de _____ del 2021

Usted ha sido invitado a participar en el estudio de investigación titulado: **Efecto nefroprotector y cardioprotector de la combinación metformina-sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2.** Registrado ante el Comité de Ética en Investigación 16028 de la UMF80 del Instituto Mexicano del Seguro Social con el número: _____

El siguiente documento le proporciona información detallada. Por favor léalo atentamente.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO:

En los pacientes con diabetes que presentan un mal control de la glucosa (azúcar en la sangre) existe el riesgo muy alto de que presenten complicaciones crónicas (después de varios años) como nefropatía (daño en la función del riñón) y cardiopatía (daño en la función del corazón) y debido a que muchos de los pacientes están tomando varios medicamentos para la diabetes y no logran su control adecuado, el IMSS ha autorizado el uso de fármacos combinados que permitan que el paciente tenga un mejor control de su glucosa (azúcar en la sangre) con una sola toma al día y con menos efectos adversos al uso de varias tabletas al día, uno de ellos es un medicamento que incluye metformina-sitagliptina y que mediante la toma de una sola tableta permite un mejor control metabólico y por lo tanto ayuda a prevenir las complicaciones mencionadas. (Este es un medicamento ya utilizado por el

IMSS por parte del médico internista y del médico endocrinólogo y ahora se tiene disponible en médico familiar).

El **objetivo** de este estudio es: Determinar el efecto nefroprotector (que protege a su riñón) y cardioprotector (que protege a su corazón) del uso combinado de metformina-sitagliptina (medicamentos para la diabetes).

PROCEDIMIENTOS:

Si usted acepta participar en este estudio, lo pesarán y medirán en su consultorio de medicina familiar, además se le realizará un cuestionario llamado “RAPA” que permitirá conocer el grado de actividad física que usted realiza, y que consta de 7 preguntas con respuestas (si/no) y que le llevará contestar en 2 minutos aproximadamente. Ese mismo día se le dará 1 cita para que acuda al laboratorio de análisis clínico para que le tomen una muestra de sangre de 1 de sus antebrazos (aproximadamente 15 ml, equivalente a 3 cucharadas soperas) para medir unas sustancias en la sangre: glucosa (azúcar en la sangre), hemoglobina glucosilada (azúcar en la sangre), colesterol y triglicéridos (grasas de la sangre) y creatinina (para medir su función del riñón).

En la siguiente consulta mensual que tenga con su médico familiar, se le pedirá que ya no tome los medicamentos que usted tomaba (glibenclamida y metformina) e iniciará el tratamiento con el medicamento llamado “metformina-sitagliptina”, por lo que usted deberá tomar 1 tableta de dicho medicamento, todos los días a la misma hora.

Además, se le enviará a consulta con el Nutriólogo de esta clínica para que le otorguen un plan alimenticio específico para su complexión y necesidades energéticas (es decir, en base a su peso, edad y nivel de actividad física que realiza).

Posteriormente, usted continuará su seguimiento mensual con su médico familiar

Finalmente, a los 6 meses de iniciado el tratamiento, se le dará nuevamente una cita al laboratorio de análisis clínicos de la Unidad para que le tomen 1 muestra de sangre de uno de sus antebrazos (aproximadamente 15 ml, equivalente a 3 cucharadas soperas) para medir unas sustancias en la sangre, llamadas: glucosa (azúcar en la sangre), hemoglobina

glucosilada (azúcar en la sangre), colesterol y triglicéridos (grasas de la sangre) y creatinina (para medir su función del riñón) y con ello podremos conocer cuál fue el efecto del medicamento.

RIESGOS Y MOLESTIAS:

Los posibles riesgos y molestias derivados de su participación en el estudio, son:

Una molestia al tomar la muestra de sangre de su antebrazo, ocasionada por la aguja para obtener la sangre, además, puede que al final de la toma de la muestra, le pueda quedar un moretón que desaparece con el tiempo.

La toma del medicamento “metformina-sitagliptina”, le puede ocasionar algunas molestias como diarrea o estreñimiento (que no puede hacer del baño), náuseas, dolor abdominal, gases intestinales o pérdida de peso, las cuales usted podrá informar a su médico familiar durante sus citas mensuales. En algunas ocasiones muy raras (1 por cada 100 mil personas) se presentan algunos eventos más severas como: angioedema (rochas en cualquier parte de su piel , siendo lo más común que se presenta como ojos, labios, o cara hinchada o), pancreatitis (inflamación de un órgano de su abdomen llamado “pancreas” que se manifiesta por dolor intenso y persistente en la zona del estómago que puede llegar hasta la espalda con o sin náuseas y vómitos), pénfigo bulloso (enfermedad de la piel caracterizada por ampollas intensas) o acidosis metabólica (cuadro en la cual hay demasiado ácido en los líquidos corporales y puede tener dificultad para respirar). Para ello contará con los teléfonos de los investigadores y además, podrá acudir al Hospital General Regional No. 1, en Charo Michoacán, donde será atendido en el servicio de Urgencias.

BENEFICIOS:

Los beneficios que obtendrá al participar en el estudio son: poder tomar un fármaco que sustituya varias tabletas que actualmente toma para su tratamiento de la diabetes, tendrá menor riesgo de hipoglucemia (menos posible que se le baje el azúcar en la sangre). Además, permitirá conocer su función renal (como funciona su riñón) y algunos marcadores

de riesgo cardiovascular (sustancias en la sangre que le indican el riesgo de padecer un problema cardiaco).

INFORMACIÓN DE RESULTADOS Y ALTERNATIVAS DEL TRATAMIENTO

El Dr. Gerardo Muñoz Cortés (investigador responsable) se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que pudiera tener acerca de los procedimientos. Así como darle información sobre cualquier resultado o procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para su estado de salud en caso de requerirlo.

PARTICIPACIÓN O RETIRO

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Es decir que, si usted no desea participar en el estudio, su decisión, no afectará su relación con el IMSS ni su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que ya recibe. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, **usted puede abandonar el estudio en cualquier momento.** El abandonar el estudio en el momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente. Para los fines de esta investigación, sólo utilizaremos la información que usted nos brindó desde el momento en que aceptó participar hasta el momento en el cual nos haga saber que ya no desea participar.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD

La información que proporcione y que pudiera ser utilizada para identificarlo (como su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado, al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad.

Nadie tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante el estudio. NO se dará información que pudiera revelar su identidad, siempre su identidad será protegida y ocultada, le asignaremos un número para identificar sus datos y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestra base de datos.

PERSONAL DE CONTACTO EN CASO DE DUDAS O ACLARACIONES

En caso de Dudas sobre el protocolo de investigación podrá dirigirse con:

- Dr. Gerardo Muñoz Cortes, Investigador Responsable, adscrito a la Unidad de Medicina Familiar No. 80 al teléfono 4433122662 Ext 31407, al correo gerardo.munozcor@imss.gob.mx

O con los **Colaboradores:**

- Dra. Anel Gomez García, adscrito al Centro de Investigación Biomédica de Michoacán, al teléfono 4433222600 Ext 15.
- Dr. Guillermo Muñoz Altamirano adscrito a la Unidad de Medicina Familiar No. 80 al teléfono 4434097695.
- Dra. Gabriela Medina García adscrita al Hospital Centro Médico Nacional “La Raza” al teléfono 5511528670.
- Dra. Libertad Escudero Hernandez adscrita a la Unidad de Medicina Familiar No. 80 al teléfono 4431170332.
- Dr. Cleto Álvarez Aguilar, adscrito a la Coordinación de Medicina Familiar de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo al teléfono 4433182074.

En caso de Aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse con:

- Dr. José Guadalupe Rodríguez Vargas **Presidente del Comité de Investigación en Salud 1602**, con sede en el Hospital General Regional No. 1, ubicado en Av. Bosque de los Olivos 101, la Goleta, Michoacán, C.P. 61301, al teléfono 4433222600 Ext 15, correo jose.rodriguezva@imss.gob.mx

O

- **Comisión Nacional de Investigación Científica** del IMSS al teléfono 5556276900 Ext 21230, correo comision.etica@imss.gob.mx ubicada en Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso bloque B de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores, Ciudad de México. C.P. 06720.

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción y se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre y Firma del Participante Nombre y Firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre y Firma

Nombre y Firma

ANEXO II. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE LOS DATOS

Nombre	
NSS	
Teléfono	
Consultorio	
Turno	
Edad	
Sexo	
Peso	Inicial () Final ()
Talla	Inicial () Final ()
IMC	Inicial () Final ()
Glucosa	Inicial () Final ()
Hemoglobina glucosilada	Inicial () Final ()
Tasa de Filtrado Glomerular	Inicial () Final ()
Colesterol Total	Inicial () Final ()
Colesterol-HDL	Inicial () Final ()
Colesterol-LDL	Inicial () Final ()
Triglicéridos	Inicial () Final ()
Actividad Física	Inicial () Final ()
Dieta (Calorías) y Apego	Inicial () Final ()
Apego a la Dieta	Con apego () Sin apego ()
Eventos adversos No serios de la combinación metformina-sitagliptina	Diarrea () Náuseas () Dolor abdominal () Pérdida de peso () Otro ()
Eventos Adversos Serios de la combinación metformina-sitagliptina	Angioedema () Pancreatitis () Pénfigo bulloso () Acidosis metabólica (), Otro ()