



Facultad de
Enfermería

Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid

UVa

Curso 2024-2025

Trabajo de Fin de Grado

Nuevos tratamientos farmacológicos
basados en incretinas para la
diabetes mellitus tipo 2

Ana Mencía Medrano

Tutor: Jonatan Rojo Ruiz

RESUMEN

Introducción. La diabetes es una enfermedad crónica y metabólica que puede causar complicaciones graves a largo plazo. El tipo 2 es la más prevalente y está asociada a factores modificables como la obesidad o el sedentarismo y su tratamiento incluye diversos fármacos.

Objetivos. Evaluar la eficacia clínica de los agonistas del receptor GLP-1 en el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Metodología. Se realizó la búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos científicas siguiendo la pregunta de investigación. Tras las búsquedas realizadas y la aplicación de criterios de elegibilidad se seleccionaron 19 estudios para esta revisión.

Resultados y discusión. El GLP-1 es una hormona incretina que estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa. En personas con diabetes tipo 2, su efecto está disminuido, por lo que se utilizan agonistas del receptor GLP-1. Estos fármacos mejoran el control glucémico y favorecen la pérdida de peso, con bajo riesgo de hipoglucemia junto con otros beneficios a estudio. Nuevas investigaciones han identificado un nuevo fármaco que actúa sobre los receptores tanto de la GIP como del GLP-1.

Conclusión. Los agonistas del receptor GLP-1 presentan una alternativa eficaz y segura en el tratamiento de la diabetes tipo 2, con múltiples beneficios clínicos pero provocan efectos adversos gastrointestinales. Su uso creciente requiere más investigaciones, y el papel de enfermería es clave para mejorar la adherencia, educación y calidad de vida del paciente.

Palabras clave. diabetes mellitus tipo 2, agonistas del receptor GLP-1, agonistas del receptor GIP, incretinas, control glucémico y rol de enfermería.

ABSTRACT

Introduction. Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease that can cause serious long-term complications. Type 2 is the most prevalent form and is associated with modifiable factors such as obesity and sedentary lifestyle. Diagnosis is made through specific test, and treatment includes various medications, notably incretin-based drugs.

Objectives. Evaluate the clinical efficacy of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes by analyzing their mechanisms of actions, comparing them with other antidiabetic drugs, and identifying the best strategy for glycemic control.

Methodology. A systematic review was carried out in scientific health databases following the research question. After applying eligibility criteria, 19 studies were selected for this review.

Results and discussion. GLP-1 is an incretin hormone that stimulates glucose-dependent insulin secretion, reduces appetite, and delays gastric emptying. In individuals with type 2 diabetes, its effect is diminished, leading to the use of GLP-1 receptor agonists. These drugs improve glycemic control, promote weight loss, and carry a low risk of hypoglycemia. They are classified into short and long-acting types, and some have also shown cardiovascular, renal and lipid profile benefits. Recent studies have identified a new drug that acts on both GIP and GLP-1 receptors.

Conclusion. GLP-1 receptor agonists are an effective and safe alternative for treating type 2 diabetes mellitus, offering benefits in glycemic control, weight loss and positive cardiovascular and renal outcomes, among others. However, these may cause gastrointestinal side effects. Their increasing use requires long-term research, and nursing plays a key role in improving adherence, education, and the patient's quality of life.

Keyword. Type 2 diabetes mellitus, GLP-1 receptor agonists, GIP receptor agonists, incretins, glycemic control, and nursing role.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN.....	1
1.2. INCIDENCIA Y PREVALENCIA.....	2
1.3. SINTOMATOLOGÍA	2
1.4. DIAGNÓSTICO	2
1.5. FACTORES DE RIESGO.....	3
1.6. MEDICAMENTOS PARA TRATAR LA DIABETES MELLITUS TIPO 1.....	3
1.7. MEDICAMENTOS HABITUALES PARA TRATAR LA DIABETES MELLITUS TIPO 2	3
1.8. MEDICAMENTOS DE USO MENOS FRECUENTE PARA TRATAR LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	5
1.9. PAPEL DE ENFERMERÍA.....	5
2. JUSTIFICACIÓN	6
2.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	6
2.2. OBJETIVOS	7
3. METODOLOGÍA.....	7
3.1. DISEÑO:	7
3.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:	7
3.3. ESTRATEGIA DE SELECCIÓN:	8
3.4. PROCESO DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA:	8
3.5. HERRAMIENTAS PARA EVALUAR LA CALIDAD:	9
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	9
4.1. PAPEL FISIOLÓGICO DE LAS HORMONAS INCRETINAS.....	10
4.2. AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1	10
4.3. CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LOS AR GLP-1.....	11
4.4. COMPARACIÓN CON INSULINA BASAL.....	13
4.5. EFECTOS SOBRE EL CONTROL GLUCÉMICO	13
4.6. EFECTOS SOBRE EL PESO CORPORAL	16
4.7. EFECTOS SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR.....	17
4.8. EFECTOS SOBRE EL VACIAMIENTO GÁSTRICO	18
4.9. EFECTOS SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO	20
4.10. EFECTOS SOBRE EL SISTEMA RENAL	21
4.11. EFECTOS ADVERSOS.....	21
4.12. ADHERENCIA Y PERSISTENCIA	23
4.13. AGONISTAS DOBLES Y TRIPLES DE RECEPTORES DE LAS HORMONAS INCRETINAS - TIRZEPATIDA	23
4.14. PAPEL DE ENFERMERÍA.....	25

5.	ANÁLISIS DAFO	26
6.	FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	26
7.	CONCLUSIÓN.....	27
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	28
9.	ANEXOS.....	31
9.1.	ANEXO I: TABLA 1: DIFERENCIAS ENTRE DM1 Y LA DM2.....	31
9.2.	ANEXO II: TABLA 2: MEDICAMENTOS HABITUALES PARA TRATAR LA DM2.	31
9.3.	ANEXO III: TABLA 3: MEDICAMENTOS MENOS FRECUENTES PARA TRATAR LA DM2.	32
9.4.	ANEXO IV: FIGURA 1: DIAGRAMA DE FLUJO; REPRESENTACIÓN DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA REALIZADA PARA LA SELECCIÓN DE ARTÍCULO.	33
9.5.	ANEXO V: FIGURA 2: ILUSTRACIÓN ESQUEMÁTICA SOBRE LOS MEDICAMENTOS BASADOS EN INCRETINAS	34
9.6.	ANEXO VI: TABLA 6: EFECTOS FISIOLÓGICOS DE GLP-1.	38
9.7.	ANEXO VII: TABLA 7: ELECCIÓN DE FÁRMACOS DEPENDIENTE DE LA PATOLOGÍA.....	39
9.8.	ANEXO VIII: TABLA 8: COMPARACIÓN DE EFECTOS ENTRE LA TERAPIA CON INSULINA Y CON LOS AGONISTAS..	40
9.9.	ANEXO IX: TABLA 10: RESUMEN DE LA SELECCIÓN DE DATOS	41

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 4: ESQUEMA PICO (ELABORACIÓN PROPIA)	7
TABLA 5: CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN.	8
TABLA 9: LIMITACIONES Y FORTALEZAS DAFO (ELABORACIÓN PROPIA).....	26
TABLA 1: DIFERENCIAS ENTRE DM1 Y LA DM2.....	31
TABLA 2: MEDICAMENTOS HABITUALES PARA TRATAR LA DM2	31
TABLA 3: MEDICAMENTOS MENOS FRECUENTES PARA TRATAR LA DM2.	32
TABLA 6: EFECTOS FISIOLÓGICOS DE GLP-1.....	38
TABLA 7: ELECCIÓN DE FÁRMACOS DEPENDIENDO DE LA PATOLOGÍA.	39
TABLA 8: COMPARACIÓN DE EFECTOS ENTRE LA TERAPIA CON INSULINA Y CON LOS AGONISTAS.	40
TABLA 10: RESUMEN DE LA SELECCIÓN DE DATOS.	41

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: DIAGRAMA DE FLUJO; REPRESENTACIÓN DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA REALIZADA PARA LA SELECCIÓN DE ARTÍCULO.....	33
FIGURA 2: ILUSTRACIÓN ESQUEMÁTICA SOBRE LOS MEDICAMENTOS BASADOS EN INCRETINAS.	34

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- **ACV:** Accidente cerebrovascular.
- **ADA:** Asociación Americana de Diabetes.
- **ADM:** Medicamento antidiabético.
- **ACO:** Antidiabéticos orales.
- **Apo B48:** Apolipoproteína B - 48.
- **AR GIP:** Agonista del receptor del péptido insulinotrópico dependiente de glucosa.
- **AR GLP-1:** Agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1.
- **BID:** Bis in die (dos veces al día).
- **CIMT:** Grosor íntima-media de la carótida.
- **CV:** Cardiovascular.
- **DM:** Diabetes mellitus.
- **DM1:** Diabetes mellitus tipo 1.
- **DM2:** Diabetes mellitus tipo 2.
- **DPP-4:** Dipeptil peptidasa - 4.
- **DPP-4i:** Inhibidor de la dipeptil peptidasa – 4.
- **EASD:** Asociación europea para el estudio de la diabetes.
- **ECV:** Enfermedad cardiovascular.
- **EMA:** Agencia Europea de Medicamentos.
- **FDA:** Administración de alimentos y medicamentos de EE.UU.
- **FPG:** Glucosa plasmática en ayunas.
- **GIGD:** Grupo de interés en guías en diabetes.
- **GIP:** Péptido insulinotrópico dependiente de glucosa.
- **GLP-1:** Péptido similar al glucagón tipo 1.
- **HbA1c:** Hemoglobina glicosilada.
- **IAM:** Infarto agudo de miocardio.
- **IC:** Insuficiencia cardíaca.
- **IGI:** Infusión intravenosa de glucosa isoglucémica.
- **IMC:** Índice de masa corporal.
- **IV:** Intravenoso.
- **LDL:** Lipoproteína de baja densidad.
- **MACE:** Eventos adversos cardiovasculares mayores.
- **MFDS:** Ministerio de Seguridad Alimentaria y Medicamentos de Corea.

- **OGTT:** Prueba de tolerancia oral a la glucosa.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **PTGO:** Prueba de tolerancia oral a la glucosa.
- **SC:** Subcutáneo.
- **SGLT2:** Cotransportador sodio – glucosa tipo 2.
- **TG:** Triacilglicéridos.
- **TZD:** Tiazolidinedionas.
- **TFGe:** Tasa de filtrado glomerular estimado.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición y clasificación

Según la OMS, la diabetes es una patología crónica de tipo metabólico que se caracteriza por un exceso de glucosa en el torrente sanguíneo, que a largo plazo provoca graves daños en el corazón, los vasos sanguíneos, los nervios, los riñones y los ojos (1).

La insulina es una hormona producida y secretada en el páncreas endocrino, cuya función principal es aclarar los niveles de glucemia sanguíneos favoreciendo la entrada de glucosa a las células para su uso como fuente energética y reacciones anabólicas en general. Si el cuerpo no genera insulina, no la suficiente o no la utiliza correctamente, aparece una patología metabólica caracterizada por un estado de hiperglucemia permanente en el que la glucosa no llega a las células y termina generando numerosas complicaciones a largo plazo (2).

La clasificación de los tipos de diabetes es la siguiente:

- Diabetes mellitus tipo 1: insulinodependiente. El páncreas no produce más insulina debido a un mecanismo autoinmune que destruye progresivamente las células beta pancreáticas (2).
- Diabetes mellitus tipo 2: no es insulinodependiente. El cuerpo no produce suficiente insulina, no la utiliza bien o existe una resistencia a la acción de ésta, por lo que el cuerpo no puede utilizar la glucosa para obtener energía, y se genera un estado de hiperglicemia (2).
- Diabetes gestacional: aparece durante el embarazo y exige un control riguroso dado que es un factor de riesgo para numerosas complicaciones tanto en la madre como en el feto. Generalmente desaparece después del parto, pero aumenta la posibilidad de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 más adelante (2).
- Otros: existen otros tipos de diabetes menos frecuentes, como es la diabetes monogénica, que proviene de una alteración en un gen. La diabetes también puede aparecer por diferentes intervenciones quirúrgicas, como son alguna cirugía de páncreas (2).

Por último, aunque no pertenezca a una clasificación de la diabetes, se debe tener en consideración la prediabetes, que se da en personas con niveles de glucosa en sangre que son más altos de lo normal, pero no han llegado a los límites para ser diagnosticados como diabéticos. Pero si no se cambian los hábitos de estilo de vida, es muy probable que se desarrolle diabetes mellitus tipo 2 en el futuro (2). Las diferencias entre la DM1 y la DM2 se encuentran explicadas en la Tabla 1.

1.2. Incidencia y prevalencia

La FID ha recogido que actualmente hay 589 millones de adultos en el mundo, entre 20 y 79 años, que padecen diabetes lo que supone que 1 de cada 9 adultos sufre la enfermedad. Los pronósticos indican que esta cifra aumente hasta 853 millones en 2050. Más del 90% de diabéticos del mundo padecen tipo 2 (4,5).

1.3. Sintomatología

Los síntomas que aparecen en pacientes con diabetes son varios, entre ellos se encuentran poliuria, polidipsia, pérdida de peso, polifagia o astenia. Estos son similares en la DM1 y la DM2.

La principal diferencia entre los dos tipos es el tiempo de aparición. En el caso de la diabetes tipo 1, la aparición de los síntomas es mucho más grave y se pueden presentar en cuestión de semanas o meses, mientras que en la diabetes tipo 2, normalmente se prolonga pudiendo durar años, incluso a veces no siempre se presentan síntomas (6).

1.4. Diagnóstico

Existen diferentes pruebas que se pueden realizar a la hora de diagnosticar la enfermedad:

- Prueba de hemoglobina glicosilada (HbA1c): es indicativo de los niveles de glucosa en sangre presente en los últimos dos o tres meses (7).
- Prueba de glucosa en plasma en ayunas (FPG): se miden los niveles de azúcar en sangre en un periodo de ayunas (7).
- Prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT): se miden los niveles de glucosa en sangre antes (basal) y dos horas después de tomar una sobrecarga de glucosa (7).

- Prueba aleatoria de glucosa en plasma: se mide la glucosa en sangre en cualquier momento del día cuando se presenten síntomas de diabetes (7).

1.5. Factores de riesgo

Como ya se ha dicho anteriormente, la diabetes tipo 1 es una reacción inmunitaria del individuo, por lo que no se puede prevenir con ciertos hábitos de estilo de vida saludable, pero en la diabetes tipo 2 sí existen estos factores de riesgo, algunos de ellos modificables. Éstos son varios, e incluyen el sobrepeso o la obesidad, tener más de 45 años, familiares de primer o segundo grado con diabetes, sedentarismo, antecedentes de diabetes gestacional o padecer de síndromes metabólicos (8).

1.6. Medicamentos para tratar la diabetes mellitus tipo 1

Para tratar la diabetes tipo 1, se debe utilizar la insulina, debido a que el páncreas no es capaz de producirla.

1.7. Medicamentos habituales para tratar la diabetes mellitus tipo 2

Los siguientes medicamentos se encuentran representados en la Tabla 2.

Metformina

Medicamento clasificado como una biguanida. Se encarga de reducir la glucosa en sangre reduciendo la glucosa generada por el hígado y haciendo que el tejido muscular sea más susceptible a la insulina, así la glucosa pueda usarse como fuente de energía. Un efecto secundario puede ser la diarrea, pero mejora cuando se ingiere con otros alimentos (9–11).

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)

Los DPP-4i ayudan a un control de la HbA1C sin generar hipoglucemias. Actúan evitando la descomposición de las hormonas incretinas, GLP-1 y GIP. Estas hormonas reducen los niveles de glucosa en sangre en el cuerpo, pero se degradan rápidamente, por lo que no funcionan bien cuando se inyectan SC. Al interferir en el proceso de descomposición del GLP-1 y el GIP, los DPP-4i ayudan a que permanezcan en el cuerpo más tiempo, disminuyendo la glucosa sanguínea solo cuando están altos. Los DPP-4i no interfieren en el peso corporal y suelen tener buena tolerancia (9–11).

Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2)

Estos medicamentos actúan a nivel renal impidiendo la reabsorción de glucosa, eliminándose esta por la orina. Al aumentar el número de glucosa excretada en la diuresis, los pacientes observan un control en la glucemia, ligera pérdida de peso y leve disminución de la tensión arterial. También se sabe que ayudan a mejorar los resultados en personas con otras comorbilidades (problemas cardíacos, renales e IC). Por este motivo, estos medicamentos suelen utilizarse en diabéticos con otras patologías (9–11).

Sulfonilureas

Se encargan de estimular las células beta para producir más insulina. Las reacciones adversas más comunes son las hipoglucemias y aumento del peso corporal (9–11).

Tiazolidinedionas (TZD)

Estos medicamentos favorecen la acción de la insulina a nivel muscular y de tejido graso, reduciendo además la producción de glucosa hepática. Una ventaja es la disminución de la glucemia sin que exista un riesgo elevado de provocar hipoglucemias. Algunos fármacos de esta clase aumentan el riesgo de IC en ciertos pacientes y también pueden provocar retención de líquidos en las extremidades inferiores.

Agonistas del receptor dual GLP-1/péptido inhibidor gástrico (GIP) y del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1)

Estos medicamentos tienen efectos similares a los del GLP-1 y el GIP producidos en el cuerpo, siendo resistentes a la descomposición de la DPP-4. Ciertos agentes de esta clase reducen la glucosa en sangre, el peso corporal y previenen los problemas cardíacos. La mayoría de estos medicamentos se inyectan por vía SC. Las reacciones adversas más comunes son a nivel gastrointestinal, las cuales están presentes al iniciar o aumentar la dosis (9–11).

Este trabajo se centra en una investigación más profunda comparando diversos estudios sobre sus mecanismos de acción, efectos secundarios, etc.

1.8. Medicamentos de uso menos frecuente para tratar la diabetes mellitus tipo 2

Existen otros medicamentos menos utilizados que los mencionados anteriormente, representados en la Tabla 3, los cuales son:

Inhibidores de la alfa-glucosidasa

Estos medicamentos son útiles debido a que bloquean la degradación de almidones del intestino, al ralentizar la descomposición de estos alimentos, se disminuyen los niveles de glucosa posprandial (9–11).

Secuestradores de ácidos biliares (SAB)

Estos medicamentos ayudan a eliminar el colesterol del cuerpo que suele estar elevado en diabéticos. Los medicamentos reducen el LDL al unirse a los ácidos biliares. Son seguros para pacientes que no puedan tomar otros medicamentos por problemas hepáticos, debido a que no se absorben en el torrente sanguíneo. Los efectos secundarios pueden incluir flatulencias y estreñimiento, y pueden interactuar con la absorción de otros medicamentos (9–11).

Agonistas de la dopamina-2

Un efecto adverso son las náuseas (9–11).

Meglitinidas

Las meglitinidas son medicamentos que estimulan las células beta para producir más insulina. Dado que las meglitinidas estimulan la liberación de insulina, es posible que cause hipoglucemias (9–11).

Terapia Combinada

Como se ha mencionado anteriormente, cada clase de medicamentos se encarga de reducir la glucosa de diferentes maneras, por lo que se pueden combinar para así alcanzar los objetivos esperados.

1.9. Papel de enfermería

El papel de enfermería con pacientes diabéticos es fundamental, dado que se debe realizar un manejo adecuado, con un enfoque integral que acompañe al paciente en todo el proceso de la enfermedad con un control continuo para la prevención de complicaciones.

Objetivos que se deben plantear por parte del personal de enfermería:

1. Educación del paciente: se debe enseñar sobre la enfermedad, cómo autogestionarse y así como reconocer las hipoglucemias y las hiperoglucemias sabiendo actuar ante la presencia de alguna de estas (12,13).
2. Monitorear y controlar la glucosa: se debe explicar cómo regularse la glucosa de manera autónoma, así como saber interpretar y evaluar los resultados (12,13).
3. Manejo de la medicación: enfermería debe asegurarse que el paciente conoce cómo y cuándo administrarse la insulina u otros medicamentos así como fomentar su adherencia al tratamiento (12,13).
4. Evaluación de complicaciones: se debe controlar y monitorear al paciente por las posibles complicaciones de la enfermedad (retinopatía, nefropatía, problemas cardiovasculares...), así como realizar controles rutinarios de prevención.
5. Estilo de vida: se deben fomentar estilos de vida saludables, con una adecuada dieta, actividad física y controles de peso (12,13).
6. Apoyo: como profesionales se debe apoyar tanto emocional como psicológicamente, identificando trastornos mentales, tales como ansiedad, depresión o estrés provenientes de la enfermedad (12,13).

2. JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 está en constante aumento, en gran parte como consecuencia de los hábitos de vida desarrollados actualmente en la sociedad. En este contexto, nuevos fármacos están ganando relevancia, aunque muchos de ellos aún se encuentran en estudio para evaluar sus efectos a largo plazo, así como los posibles efectos secundarios que podrían generar. Asimismo, es fundamental sensibilizar a la población sobre los riesgos asociados al uso indebido de estos medicamentos, así como las contraindicaciones que podrían derivarse de su empleo inapropiado.

2.1. Pregunta de investigación

Siguiendo el siguiente esquema PICO (Tabla 4), se obtuvo la pregunta de investigación.

Tabla 4: Esquema PICO (elaboración propia).

P (Pacientes)	Pacientes adultos diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2.
I (Intervención)	Tratamientos farmacológicos basados en incretinas.
C (Comparación)	Otros tratamientos farmacológicos convencionales para la diabetes mellitus tipo 2.
O (Resultados)	Disminución de la glucemia.

Por lo tanto, en base al esquema PICO, la pregunta de investigación realizada fue: ¿El tratamiento con incretinas reduce más eficientemente la glucemia en pacientes con DM2 que los tratamientos convencionales?

2.2. Objetivos

Objetivo principal:

- Evaluar la eficacia clínica de los agonistas receptores del GLP-1.

Objetivos específicos:

- Analizar los mecanismos de acción de los AR GLP-1, y sus efectos sobre el organismo.
- Comparar el tratamiento basado en AR GLP-1 con otros tratamientos antidiabéticos.
- Conocer la mejor terapia para tener un control glucémico en pacientes que padecen DM2.

3. METODOLOGÍA

3.1. Diseño:

Se trata de una revisión sistemática con la que se pretende comparar y analizar las nuevas formas de tratamiento, basadas en las incretinas, para la diabetes mellitus tipo 2, así como los beneficios y perjuicios que puede generar la utilización de estos medicamentos.

3.2. Estrategia de búsqueda:

Se utilizaron las siguientes bases de datos y revistas científicas para la búsqueda de información: Pubmed, Scielo, Elsevier y MedlinePlus.

Para la búsqueda, se utilizaron los tesauros especializados Medical Subject Heading (MeSH) y los operadores booleanos “AND” y “OR” para combinar los diferentes términos:

- Diabetes AND nursing.
- Diabetes AND incretins.
- Diabetes AND semaglutide.
- Diabetes AND liraglutide.
- Diabetes AND dulaglutide.
- Diabetes AND exenatide.
- Diabetes AND tirzepatide.

3.3. Estrategia de selección:

Se realizó la búsqueda de información siguiendo los siguientes criterios:

Tabla 5: Criterios de inclusión y de exclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Un máximo de cinco años desde el momento de la publicación.	Artículos que trataban de pacientes con patologías concomitantes.
El idioma de los documentos debe ser español o inglés.	Artículos coincidentes en las diferentes búsquedas.
Basados en tratamientos con humanos.	Artículos que no pasen los criterios de calidad establecidos.
Cualquier tipo de artículo.	Documentos que se encuentren incompletos.

3.4. Proceso de la búsqueda bibliográfica:

Para elaborar el siguiente trabajo, se realizó una búsqueda exhaustiva en diversas bases de datos entre el 8 y 17 de febrero de 2025, partiendo de un total de 171 estudios. Se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión mencionados en la Tabla 5, y se descartaron múltiples artículos hasta obtener un total de 57. Posteriormente, se llevó a cabo una primera selección mediante la lectura crítica de títulos y resúmenes, eliminando 18 artículos y otros 9 por documentos incompletos. Con los 30 artículos restantes, se eliminaron 5 por no superar la evaluación de calidad científica mediante la herramienta CASPe, la cual garantiza la rigurosidad metodológica de los artículos seleccionados.

Finalmente, se eligieron 19 estudios que cumplieron todos los requisitos, constituyendo la base bibliográfica sólida sobre la que se fundamenta la siguiente revisión.

Esta síntesis refleja el proceso de búsqueda bibliográfica para la selección de artículos. También se encuentra representada en la Figura 1.

En la Tabla 10, se expone un resumen de la selección de datos de los diferentes artículos para los resultados y la discusión.

3.5. Herramientas para evaluar la calidad:

Todos los artículos incluidos en esta revisión han pasado una evaluación de la calidad científica de los artículos utilizando la herramienta CASPe.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En 1987 se publicaron los primeros estudios realizados sobre los efectos insulinotrópicos de las formas moleculares de GLP-1 secretado por las células L intestinales del páncreas de los roedores. El primer estudio que trató los efectos del GLP-1 exógeno en pacientes con DM 2 fue publicado en 1993.

Las hormonas incretinas, entre las que destacan la GLP-1 y la GIP, son hormonas gastrointestinales liberadas tras la ingesta de nutrientes. Estas aumentan de manera dependiente de la glucosa, las respuestas secretoras de insulina durante episodios de hiperglucemia, previniendo así la hiperglucemia posprandial. La GIP, considerada por Juul Holst (13) como la principal hormona incretina, es secretada por las células K del duodeno y yeyuno (15). Por su parte, la GLP-1 es secretada por las células L del íleon distal y colon (16).

Kenichi Tanaka et al (17) describió en su estudio retrospectivo en pacientes japoneses con DMII tratados con liraglutida, que la GLP-1 mejoraba la secreción de insulina de manera dependiente de la glucosa, inhibiendo además la secreción de glucagón, suprimiendo el apetito y retrasando el vaciamiento gástrico; todo ello como consecuencia del llamado "efecto incretina", es decir, la mayor secreción de insulina tras la ingesta oral de glucosa en comparación con su administración IV; efecto que refirieron estaba disminuido o era inexistente en pacientes con DM2. Por su parte Michael. A y colaboradores (18), en su revisión atribuyen la capacidad disminuida de la GIP para estimular la secreción de

insulina, posiblemente por el deterioro de las células beta o defectos en su vía de señalización. Además, estos últimos autores indican en su estudio que esta falta de respuesta al GIP podría estar influenciada por el IMC, la edad o niveles elevados de HbA1c, como indican también Akihiro Hamasaki et al (19) en su trabajo, donde ven una relación directa de un efecto incretina reducido con un mayor IMC.

Debido a su papel fundamental en el control de la glucemia, las incretinas representan una diana terapéutica eficaz para el tratamiento de la DM2. Su capacidad para estimular la secreción de insulina de manera glucosa dependiente y reducir la liberación de glucagón contribuye a mejorar el equilibrio glucémico, convirtiéndolos en una opción clave dentro de las estrategias farmacológicas para esta enfermedad.

4.1. Papel fisiológico de las hormonas incretinas

Trujillo JM y colaboradores (20) e Ivan Luiz Padilha Bonfante (16) y colaboradores, han estudiado cómo se comportan tanto el GLP-1 como el GIP las cuales ayudan a controlar el azúcar en sangre, en personas sanas y en pacientes con DM2. Sus resultados no coinciden del todo sobre cuánto se produce de estas hormonas en cada grupo. Sin embargo, lo que sí parece claro es que, en diabéticos, la capacidad de producir GLP-1 se mantiene mejor que la de GIP. Además, cuando se administra GLP-1 de manera exógena, esta hormona estimula al páncreas para que libere más insulina, según lo señalado por Michael A. Nauck y colaboradores (18).

Por otro lado, surgieron múltiples investigaciones donde los agonistas del receptor GLP-1 ganaron importancia y se empezaron a valorar como una alternativa terapéutica. Los efectos fisiológicos de GLP-1 se encuentran representados en la Tabla 6.

4.2. Agonistas del receptor GLP-1

Como se explica anteriormente, y de acuerdo con Hitoshi Kuwata et al (21) en su estudio prospectivo, el GLP-1 es susceptible a la degradación por DPP-4, por ello se desarrollaron moléculas resistentes a esta degradación las cuales se encargan de activar el receptor del GLP-1. Jens Juul Holst (14) y Matthias Tschöp et al (15) destacaron en sus respectivos trabajos a estos fármacos como

una de las terapias más útiles para la DM2, ya que se basan en la exendina-4 o el GLP-1 nativo y debido a su resistencia a la degradación por DPP-4 son capaces de mantener su acción fisiológica durante más tiempo.

Por ello se han desarrollado varios AR GLP-1, de los cuales, el mecanismo de acción es común entre todos ellos, y es la capacidad de reducir los niveles de glucosa en sangre gracias a un aumento de la secreción de insulina inducida por hiperglucemia, así como la supresión de glucagón también en hiperglucemia. Facilitar la reducción de peso con un bajo riesgo de hipoglucemia y de la ingesta calórica y produce una desaceleración del vaciamiento gástrico. Varios estudios han demostrado que otra ventaja que se encuentra es que solo se asociaron con episodios de hipoglucemia cuando se combinaron con sulfonilureas o insulina.

4.3. Clasificación y características de los AR GLP-1

Se clasifican según su tiempo de duración, de acción corta o de acción prolongada (Figura 2), todos ellos se administran vía SC.

De acción corta:

- **Exenatida (BID):** Hitoshi Kuwata et al (21), proporciona concentraciones elevadas tras su administración, pero como su vida media es de 2 horas aproximadamente, debe inyectarse dos veces al día ya que los niveles descienden severamente. Como señalan Matthias Tschöp et al (15), la FDA lo aprobó en 2005 y la EMA en 2006.
- **Lixisenatida:** su vida media es de 3 horas aproximadamente, por lo que se debe administrar una vez al día. Fue aprobado por la FDA y la EMA en 2013. Como indica Michael A et al (22), su eficacia para reducir los niveles de glucosa en sangre así como el peso corporal es menor debido a que no se mantiene en sangre durante 24 horas.

De acción prolongada:

- **Exenatida (semanal):** su vida media es superior a la BID, por lo que su vida media es mayor de 24 horas.
- **Dulaglutida:** su vida media es de aproximadamente 90 horas, por lo que se debe administrar una vez a la semana. Como Hitoshi Kuwata et al (21) informa, ha sido aprobado en 2014 por la FDA y la EMA. Kenichi Tanaka et

al (17) revela que después de 26 semanas de tratamiento no resulta eficaz para la pérdida de peso, pero sí ha demostrado efectos CV beneficiosos.

- **Liraglutida:** se debe administrar una vez al día, debido a que su eficacia dura unas 24 horas. Como señalan David Cano González (23), en 2013 fue aprobado como tratamiento para la obesidad. Así como Matthias Tschöp et al (15) revelan que han dado resultados CV positivos.
- **Semaglutida:** su vida media de 1 semana aproximadamente, por lo que se administra cada 7 días. En 2017 fue aprobado por la FDA y en 2018 por la EMA. Presenta buenos efectos tanto para la obesidad (recientes datos demostraron que la semaglutida administrada semanalmente a 2,5 mg proporcionando una pérdida de peso del 18% después de 68 semanas, como menciona Jens Juul Holst (14) en su revisión, como también señala Matthias Tschöp et al (15)) por cardiovasculares.
- **Albiglutida:** Se administra una vez a la semana. Ha sido aprobado por la FDA y EMA en 2014, pero se retiró del mercado en 2018 por problemas económicos. Jens Juul Holst (14) indica que ha mostrado efectos cardiovasculares beneficiosos, pero no disminuiría el peso corporal.
- **Efpeglentida:** su vida media de aproximadamente 5 a 7 días, como indica Matthias Tschöp et al (15) en su estudio. Ha sido aprobado en la MFDS, pero no por la EMA ni la FDA, continúa en estudio.

En 2019, la FDA y la EMA en 2020 aprobaron el tratamiento con semaglutida oral. Poseen una eficacia clínica cercana a la preparación subcutánea de una vez a la semana, así como afirman Matthias Tschöp et al (15), parecen tener efectos similares sobre la HbA1c, el peso corporal y efectos adversos. Sin embargo, su absorción sigue siendo baja y se requiere la ingestión de una tableta de 14 mg de semaglutida para alcanzar niveles plasmáticos comparables a los alcanzados con 1 mg SC, tal como indica ese mismo artículo, así como reduce los niveles de HbA1c significativamente, en un grado similar de la liraglutida.

Este nuevo tratamiento representa un avance positivo en comparación con los tratamientos subcutáneos, ya que al ofrecer una opción vía oral, mejora la comodidad y la accesibilidad para los pacientes. Sin embargo, a lo evidenciado en artículo de Matthias Tschöp et al (15), se ha llegado a la conclusión de la

necesidad de ingerir una dosis significativamente mayor para alcanzar los niveles plasmáticos deseados podría tener un efecto contrario al esperado. Dado que dosis más altas requeridas pueden generar peor adherencia al tratamiento por parte de los pacientes.

4.4. Comparación con insulina basal

Michael A et al (22) afirmó en su estudio que la combinación de los AR GLP-1 de acción corta con la insulina basal era adecuado debido a que se genera un mayor efecto sobre la glucosa en situación de ayunas. Así como también indicó que se trata del tratamiento inyectable de primera elección, esto es debido a la mejor eficacia para un buen control de la HbA1c y menor riesgo de producir hipoglucemias. La combinación de la insulina con los agentes de acción prolongada todavía continua en estudio.

En la Tabla 8 se comparan las diferencias entre la terapia con insulina y con los agonistas, como señala Michael A et al (22) en su revisión.

Se sugiere que la combinación de los AR GLP-1 de acción corta con insulina basal funciona tan bien debido a que ambos actúan con mecanismos diferentes y en distintos momentos. Mientras que la insulina basal mantiene los niveles de glucosa estables durante los períodos de ayuno, los agonistas del receptor GLP-1 de acción corta ayudan a controlar los picos de glucosa posprandiales.

Este efecto complementario permite un mayor control de la hemoglobina glucosilada, sin aumentar el riesgo de producir hipoglucemias. Por ello, esta combinación se puede considerar una opción ideal como tratamiento inyectable inicial, ya que se utilizan los beneficios de ambos fármacos para controlar la glucemia de forma segura y eficaz.

4.5. Efectos sobre el control glucémico

Jorge Rico-Fontalvo et al (24) informó en su artículo que todos los AR GLP-1 disminuyen los valores de la HbA1c un 1% aproximadamente, dependiendo el tipo de agonista y del diseño del estudio, presentando mayor impacto en aquellos con peor perfil glucémico. Hitoshi Kuwata et al (21) estudió que tras la administración de AR GLP-1 (lixisenatida, liraglutida y dulaglutida) durante 12 semanas, se redujo significativamente la HbA1c. En este estudio se observó, que tras la administración de los agonistas, se encontró reducido los niveles de

glucosa durante la prueba de tolerancia. Tras iniciar el tratamiento con lixisenatida, apenas se registraron elevaciones de la glucosa posprandial mientras que con la liraglutida y la dulaglutida se observaron ciertos picos. En los tres casos, la AUC de glucosa se disminuyó de manera significativamente.

Kenichi Tanaka et al (17), en su estudio, identificó tres características que se asociaron con cambios de la HbA1c a lo largo de 12 meses. En primer lugar, la HbA1c basal, dado que cuanto peor estuviese el valor al inicio del estudio, mayor probabilidad de disminución de éste. En segundo lugar, la modalidad de tratamiento con AR GLP-1 y por último, el ámbito donde se administre este fármaco, dado que si se aplica en el paciente hospitalizado, es más efectivo que en paciente ambulatorio. El mismo autor en su investigación sobre la comparación entre la liraglutida y la dulaglutida que se realizó por medio de la prueba t de Student o la de suma de rangos de Wilcoxon. Los resultados, a los 12 meses, fueron una hemoglobina glicosilada, en parte de los pacientes, menor del 7% y el resto también tuvo una mejoría significativa en comparación con los valores basales en ambos grupos (liraglutida: 10,3% a 46,4%; dulaglutida 21,9% a 39,7%).

Las recomendaciones de la ADA y de la EASD son de usar preferentemente estos agonistas en pacientes con DM2 que fracasan con agentes orales, dado que se utilizan como segunda línea de tratamiento al ser medicamentos que se administran por vía subcutánea. Siendo éstos una alternativa más segura debido al menor riesgo de producir una hipoglucemia.

Según el estudio de Michael A y colaboradores (18), parece que la GIP presenta una capacidad limitada para reducir las concentraciones de glucosa plasmática, mientras que la GLP-1 estimula la secreción de insulina y es capaz de reducir la glucosa plasmática en individuos previamente hiperglucémicos en DM2.

Aunque el GIP y la GLP-1 son incretinas que estimulan la secreción de insulina dependiente de glucosa, como se ha mencionado anteriormente, la capacidad de la GIP está limitada debido a que las células beta pancreáticas desarrollan una resistencia a la acción de la misma, por lo que su uso se encuentra relacionado a la limitada capacidad de reducir las concentraciones de glucosa.

Además, Hitoshi Kuwata et al (21) demostraron en su estudio prospectivo que la

insulina posprandial se ve potenciada con los agentes de acción prolongada, y suprimida con los de acción corta, tomando como referencia la liraglutida y la lixisenatida.

Akihiro Hamasaki et al (19), estudiaron la relación entre la tolerancia a la glucosa y la obesidad con el efecto incretina en personas asiáticas. Sometieron a los participantes a una PTGO y una IIGI después de un ayuno nocturno. Tras diferentes pruebas, se analizaron los niveles de glucosa plasmática dando como resultado que el efecto incretínico se encuentra disminuido en pacientes japoneses, comparándolos con los de raza caucásica, lo que sugiere que puede verse afectado por trasfondos culturales y comportamientos alimentarios. Este estudio evidencia también la importancia de estudiar y considerar las diferencias étnicas de los pacientes que reciben este tratamiento, con el fin de optimizar su efectividad.

Tras la revisión de los diferentes artículos se ha podido observar de forma clara la razón por la que los AR GLP-1, representan una opción terapéutica tan relevante para el control glucémico en diabéticos. Sobre todo, es de destacar cómo estos fármacos logran una reducción media de la HbA1c en torno al 1%. Un efecto que, si bien podría parecer leve, cobra una enorme importancia en pacientes con un mal control metabólico inicial. Tal como señala Jorge Rico-Fontalvo et al (24), esta eficacia es aún más notable en personas que parten de niveles más elevados de hemoglobina glicosilada, lo cual justifica la capacidad adaptativa del fármaco dependiendo del perfil del paciente. También se sugiere como actúan con más precisión sobre los picos glucémicos postprandiales, los cuales son fundamentales en la progresión de complicaciones microvasculares.

Kenichi Tanaka et al (17) aporta otro dato importante, no solo importa el tipo de fármaco que se administre, sino también el contexto. Su hallazgo de una mayor eficacia en pacientes hospitalizados puede estar relacionado con una mejor adherencia del tratamiento, con una supervisión médica más estrecha o ajustes más precisos en las dosis. Además, los resultados a largo plazo son cifras significativas las cuales consolidan su papel en el manejo de diabetes.

Por otro lado, es de reflexionar la resistencia desarrollada por las células beta al GIP, algo que no ocurre con el GLP-1. Este hecho refuerza la lógica de por qué estos agonistas del receptor han resultado ser más eficaces clínicamente y

mantienen su función incluso en fases más avanzadas de la enfermedad.

Resumiendo, los datos anteriormente expuestos no solo justifican el uso de los AR GLP-1 como tratamientos principales, sino que los posicionan como una alternativa segura, con bajo riesgo de hipoglucemia, eficaz y con capacidad de adaptarse a las características individuales del paciente.

4.6. Efectos sobre el peso corporal

Clara Luna-Marco et al (25) demostraron en su trabajo que la activación del receptor GLP-1 por medio de la administración de sus agonistas, provoca una reducción del apetito así como generan un aumento de sensación de plenitud abdominal de saciedad y una limitación de la ingesta calórica. A diferencia del resto de ADM, que normalmente generan un aumento del peso corporal o se mantienen neutrales.

Jorge Rico-Fontalvo et al (24) señalan en su estudio que la diferencia en cuanto a la reducción del peso entre los diferentes fármacos con efecto incretina se debe a la capacidad de los fármacos de atravesar la barrera hematoencefálica. Por ello la liraglutida y la semaglutida presentan mayor facilidad para atravesarla y actualmente han sido aprobadas para tratar la obesidad en pacientes sin DM2. Al contrario que la dulaglutida y la albiglutida, los cuales tienen menor capacidad de atravesar esta barrera, estimulando en menor medida el centro de la saciedad. Hitoshi Kuwata et al (21) también ha demostrado que la dulaglutida, tras su administración durante 12 semanas, presenta efectos limitados sobre el peso corporal comparándolo con otros fármacos (lixisenatida y liraglutida). En esta investigación, se administró lixisenatida, liraglutida y dulaglutida a 18 sujetos con DM2, las diferencias no fueron significativos entre los diferentes grupos. Esta diferencia se puede relacionar a que la dulaglutida, como se menciona posteriormente, tiene menor penetración en el cerebro, y por ello no tiene tanto impacto en la reducción del apetito.

El estudio de Kenichi Tanaka et al (17), informa sobre efectos similares, donde se comparaba la efectividad de la liraglutida y dulaglutida en sujetos japoneses durante 1 año. En dicho estudio se comprobó que el peso corporal disminuyó significativamente con ambos, pero a lo largo de 12 meses, sí que observó una diferencia clara entre ambos (liraglutida frente a dulaglutida = -2,7kg frente a -

1,2 kg). Ambos grupos de estudio tuvieron características similares, a excepción de que la TFG_e fue bastante menor en el grupo de la liraglutida. Este resultado justifica la acción de la liraglutida sobre el peso corporal, y porque se ha autorizado su uso como tratamiento exclusivo para la obesidad.

Tras la lectura de los diferentes artículos, se pueden encontrar varias conclusiones por las que estos fármacos son tan eficaces en la reducción del peso corporal. La primera, es la capacidad de estos fármacos para atravesar la barrera hematoencefálica, como se menciona con anterioridad. Esto puede ser debido a que, aquellos fármacos que consiguen llegar a esa zona del cerebro modulan más directamente los mecanismos centrales del apetito, disminuyendo el deseo de comer y aumentando la sensación de plenitud tras la ingesta. En cambio, moléculas con mayor peso molecular y menor lipofilia, no alcanzan la misma eficacia sobre el sistema nervioso central, lo que puede justificar el limitado impacto de éstos sobre el peso. Otra hipótesis relevante, es la duración del efecto farmacológico puede influir en la adherencia y la constancia del efecto anorexígeno. La semaglutida permite una dosificación semanal con estables niveles plasmáticos, lo que puede facilitar la adherencia del paciente y mantener un efecto sostenido sobre el sistema regulador del apetito. También se puede plantear una posible interacción sobre el efecto de la saciedad y el retraso del vaciamiento gástrico tiene un efecto sinérgico. Es decir, que al combinar una menor ingesta calórica producida por una reducción del apetito con una digestión más lenta, se puede prolongar la sensación de plenitud. Por último, también se debe considerar las diferencias entre individuos, como la genética o el metabolismo, e incluso las diferencias étnicas.

4.7. Efectos sobre el sistema cardiovascular

La administración de liraglutida, semaglutida (el que más beneficios presenta), albiglutida, dulaglutida y efpeglatida ha mostrado mejorías a nivel del funcionamiento del sistema cardiovascular como concluyen Matthias Tschöp y colaboradores (15). Por otro lado, como indican Michael A y colaboradores (22), la lixisenatida no ha demostrado beneficios cardiovasculares significativos, esto está relacionado a que la pauta de este medicamento es una inyección cada 24 horas, y este tiempo no cubre un periodo completo del tratamiento y por ello no presenta efectos sobre este sistema.

Los estudios LEADER o SUSTAIN – 6 (26) afirmaron la seguridad así como la eficacia hacia eventos MACE. Matthias Tschöp et al (15), Vala Hamidi et al (27) y S. Giménez et al (28) informaron que estos medicamentos realizan una protección contra la ECV así como también Clara Luna-Marco et al (25) sugirieron que se produce una ralentización del proceso aterosclerótico tras estudiar el grosor de la CIMT, donde está engrosada en diabéticos, y cuando se les trató con AR GLP-1 se redujo este parámetro.

Según el artículo de Kenichi Tanaka et al (17), estos fármacos reducen el riesgo de MACE de 3 puntos, así como otros estudios clínicos afirman que reducen el riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad asociada. También menciona en su estudio que estos medicamentos pueden prevenir eventos como el IAM o el ACV. Por ello, ciertas guías recomiendan el uso de estos fármacos en pacientes con enfermedad vascular ateroesclerótica preexistente, aunque se desaconseja en pacientes donde la enfermedad está menos agravada, debido a la existencia de fármacos alternativos que presentan mayor eficacia.

Según se argumenta en los diversos artículos, se puede llegar a la conclusión que uno de los avances más prometedores en el tratamiento de la diabetes tipo 2 con ciertos AR GLP-1 ha sido el efecto cardioprotector generado. Por otro lado, también se ve reflejada la importancia de considerar la farmacocinética al seleccionar un tratamiento, debido a que la semaglutida destaca por su potencial para prevenir los eventos MACE, mientras que la lixisenatida muestra carecer de estos beneficios debido a su corta duración. Sin embargo, se debe individualizar cada caso, ya que en pacientes sin daño cardiovascular avanzado, otras terapias con otro enfoque podrían resultar más eficaces.

4.8. Efectos sobre el vaciamiento gástrico

El significado de un vaciamiento gástrico retardado, desde el punto de vista de la homeostasis glucémica, es el retraso o la reducción de los aumentos glucémicos que se producen tras las ingestas. Michael A et al (22) afirma que el GLP-1 enlentece el vaciamiento gástrico tanto en personas con DM2, así como en individuos sanos. Por otro lado, este mismo autor informa que la GIP no afecta al vaciamiento gástrico debido a que el receptor de GIP no presenta efectos significativos sobre la motilidad gástrica.

El autor Vala Hamidi et al (27) menciona en su artículo que en los AR GLP-1 de acción corta, el vaciamiento gástrico retrasado es el principal mecanismo para las reducciones posteriores a las comidas en los aumentos de la glucosa plasmática, esto puede ser producido por una inhibición de la motilidad gástrica. Por lo que gracias a este efecto ayuda a reducir las concentraciones plasmáticas posprandiales(24), sin embargo Hitoshi Kuwata et al (21) y Michael A et al (22), han revelado que un efecto adverso que se produce en los AR GLP-1 de acción prolongada es el desarrollo de taquifiliaxia. Esto lo ilustra Michael A et al (22) en su estudio, con los efectos diferenciales de los AR GLP-1 de acción corta en comparación con los de acción prolongada después de 8 semanas de tratamiento. En este estudio, se comparó los efectos de la lixisenatida con los de la liraglutida en pacientes con DM2 tratados con insulina glargina. En éste, la lixisenatida mostró una disminución de la glucosa posprandial, y mayor efecto sobre el retraso del vaciamiento gástrico, mientras que la liraglutida tuvo mayor efecto sobre la glucosa en ayunas y reducción de la hemoglobina glicosilada.

Estos resultados demuestran que los agonistas de los receptores del GLP-1 de acción corta poseen mayor eficacia para controlar la hiperglucemia postprandial, mientras que los de acción prolongada sobre el control glucémico basal. Además, Jorge Rico-Fontalvo (24) indica que la principal diferencia entre los agentes de acción corta y los de acción prolongada es que los del primer grupo retrasan la velocidad del vaciamiento, por lo que se ve reflejado en los valores de la glucosa posprandial, mientras que el segundo grupo exhiben las propiedades insulinotrópicas.

Como se menciona anteriormente, uno de los aspectos más relevantes en el control glucémico postprandial es el vaciamiento gástrico, ya que su ralentización permite una absorción más progresiva de los nutrientes y por tanto, una menor elevación de la glucosa plasmática tras las comidas, este mecanismo representa una herramienta terapéutica clave para el manejo de DM2. Tal como señalan Michael A et al (22), los AR GLP-1 poseen la capacidad de enlentecer este vaciamiento tanto en personas sanas como diabéticas, lo que resalta eficacia más allá del tratamiento antidiabético. El desarrollo de la taquifiliaxia en los pacientes destaca la importancia de personalizar los tratamientos.

4.9. Efectos sobre el perfil lipídico

En cuanto a los agonistas del receptor GLP-1, ciertos ensayos mostraron una reducción en las concentraciones de triacilglicerol, colesterol total y LDL en ayudas en diabéticos. Este cambio puede verse relacionado debido a la pérdida de peso provocada por el mismo fármaco, como efecto secundario.

Michael A. et al (22), en su estudio afirma que la exendina, aumenta las concentraciones de TG y la apolipoproteína B-48, mientras que la exenatida, redujo las concentraciones de triacilglicerol y apoB48. También se ha evidenciado que la lixisenatida también aumentó la depuración de triacilglicerol de los quilomicrones, mientras que la dulaglutida no redujo las concentraciones de apoB48. De acuerdo con este autor, Hitoshi Kuwata et al (21) también refiere, tras su estudio que los niveles posprandiales de Apo48 se redujeron significativamente, pero difiere que con los AR GLP-1 se reduzcan los niveles de triglicéridos ya que no se encontraron diferencias en ellos.

Por lo que, como se ha mencionado anteriormente, el tratamiento a largo plazo con agonistas del receptor GLP-1 tiene un efecto sobre las moléculas lipídicas en nuestro organismo. Dado que al mejorar el control glucémico, también actúan de forma indirecta sobre el metabolismo lipídico. Esto se debe a que los AR GLP-1 mejoran la sensibilidad de la insulina, reduciendo así la producción hepática de lipoproteínas ricas en TG y disminuyen la absorción intestinal de lípidos. Además, al inducir la pérdida de peso, principalmente de la grasa visceral, también se produce una mejora del perfil lipídico. Estos efectos, junto con la reducción de la inflamación sistémica y el estrés oxidativo (25), justifican el impacto positivo que estos fármacos tienen a largo plazo. Cabe señalar como diversos estudios han demostrado mejoras en parámetros como el colesterol y los TG, lo cual puede verse relacionado directamente con la pérdida de peso inducida por estos fármacos. Esto sugiere que su acción va más allá del control glucémico y que podría tener otras implicaciones importantes aún por investigar. Aun así, como se indica anteriormente, los resultados no son del todo consistentes. Lo cual plantea que estas diferencias podrían deberse tanto a la duración de los estudios como a las características individuales de los pacientes de las variaciones en el metabolismo de cada fármaco. También se debe razonable pensar que, aunque los beneficios lipídicos no sean tan potentes como

los efectos sobre la glucosa o el peso, sí que son clínicamente relevantes. Al mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir la grasa visceral, es lógico que se observe una mejora en el metabolismo lipídico.

4.10. Efectos sobre el sistema renal

Los estudios realizados por Bruno A. Grassi et al (29) y Jorge Rico-Fontalvo (24) han demostrado que estos agentes contribuyen a prevenir complicaciones renales. Esta protección es especialmente relevante, ya que los resultados de los ensayos cardiovasculares mencionados anteriormente (LEADER, SUSTAIN-6, entre otros), muestran que, con un control adecuado de la hemoglobina glicosilada, se obtienen efectos renales protectores, tal como señalan Jorge Rico-Fontalvo y colaboradores. Pero de acuerdo con Michael A et al (22), todavía faltan muchos estudios para encontrar evidencia sólida ya que los ensayos continúan en proceso. Y por ello, son los medicamentos de segunda línea preferidos en las guías, después de la metformina y los iSGLT2.

Este efecto nefroprotector tan poco explorado puede ser debido al hecho que ya existen un grupo de fármacos (iSGLT2), los cuales han demostrado un claro beneficio en este aspecto. Tras la revisión de los diferentes artículos, se puede señalar que este efecto renal está relacionado indirectamente con su capacidad para mejorar el control glucémico y reducir factores de riesgo cardiovascular. También se puede plantear la disminución sostenida de la hemoglobina glicosilada reduce el estrés oxidativo y la inflamación en el endotelio renal, reduciendo así el riesgo de nefropatía diabética. Los resultados de los estudios mencionados anteriormente, como LEADER o SUSTAIN – 6, sugieren que estos fármacos poseen una acción protectora sistémica más que un mecanismo directo sobre el riñón, lo que puede ser producto de un efecto colateral del control metabólico.

4.11. Efectos adversos

Como se ha mencionado anteriormente, y de acuerdo a diferentes autores como Jens Juul Holst (14), José Seijas-Amigo et al (30), Jorge Rico-Fontalvo et al (24), se observaron que las náuseas (25%), los vómitos, las diarreas (10%) y la dispepsia se encuentran como reacciones adversas al medicamento más comunes, principalmente después del inicio del tratamiento inyectable, o al

aumentar la dosis. Por lo que se observó en la revisión de Michael A et al (18), en etapas iniciales del tratamiento, si se inicia el fármaco con una dosis inferior a la de mantenimiento, y se va aumentando gradualmente hasta la dosis necesaria, los efectos adversos gastrointestinales se reducían, por lo que hay recomendaciones de generar una “escalada de dosis”, para así inducir tolerancia antes de exponer a los pacientes a altas dosis. Este método es más eficaz para aquellos medicamentos de acción corta, ya que al iniciar el tratamiento a dosis más bajas, se atenúa el pico inicial de acción, reduciendo así las RAM.

Otras reacciones adversas señaladas por Jorge Rico-Fontalvo et al (24), son las reacciones de sensibilidad, eritema, prurito, edemas, hematomas. Estos efectos son consecuencia directa de la vía de administración SC, ya que el paciente debe inyectarse el fármaco para poder llevar a cabo la terapia, los cuales pueden resultar un reto para llevar a cabo la adherencia terapéutica.

Según se ve argumentado, los agonistas del receptor GLP-1, son una herramienta terapéutica prometedora en el tratamiento de la diabetes tipo 2, pero su tolerancia sigue siendo uno de los principales obstáculos que presentan en la práctica clínica. Los efectos adversos gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarreas pueden verse directamente relacionados con la acción directa del fármaco sobre el sistema digestivo, al enlentecer el vaciamiento gástrico como se mencionó anteriormente. Por lo que, aunque presente beneficios para un mejor control del apetito y del peso corporal a su vez, pueden presentar efectos adversos los cuales pueden resultar difíciles de manejar para muchos pacientes.

Como refleja Michael A et al (18), la escalada de dosis puede ser una de las principales herramientas para enfrentar estos efectos, haciendo así que el organismo se adapte y consecuentemente minimizando el impacto de las reacciones adversas. Este enfoque no solo mejora la tolerancia, sino que también favorece la adherencia al tratamiento lo que se considera esencial para lograr resultados favorables.

Los otros efectos secundarios relacionados más a la vía de administración, como es el prurito o los hematomas, aunque son menos graves no deben subestimarse. Desde la perspectiva enfermera, es importante educar a los pacientes que no están familiarizados con tratamientos inyectables, así como otros temores que puedan tener. Cabe resaltar el papel fundamental de

enfermería para acompañar al paciente, ofrecer educación sanitaria y apoyo emocional, fomentando la continuidad del tratamiento.

4.12. Adherencia y persistencia

Michael A et al (22) ha concluido que todavía no ha pasado un periodo de tiempo suficiente para poder evaluar la adherencia a largo plazo de los agonistas, debido a que solo han estado en evaluación de seis a doce meses.

Una de las justificaciones que se puede relacionar, es la mala tolerancia de los pacientes a estos medicamentos, debido a los efectos adversos explicados con anterioridad. En Lei Lv et al (31) indica en su estudio, que también se relaciona a diversos factores, como son los costos médicos, hospitalizaciones, etc. Además influyen los factores socioeconómicos, las relaciones con el equipo de atención médica o el propio sistema de salud.

Se debe tener en cuenta que cada medicación es diferente, y como indica Lei Lv et al (31) en su estudio, la falta de adherencia a la terapia puede deberse también a la forma de administración de la medicación, así como se ha reconocido como causa principal la diferencia económica existente entre fármacos.

4.13. Agonistas dobles y triples de receptores de las hormonas incretinas - tirzepatida

Están surgiendo nuevas formulaciones de enfoque para tratar la DM2 basadas en hormonas incretinas, utilizando combinaciones de agonistas de receptores del GLP-1 y GIP, dado que recientes investigaciones, como Matías Tschöp y colaboradores (15) señalan que se están comprobando que ésta combinación produce una mayor eficacia en ciertos aspectos, como es en el control glucémico o reducción del peso corporal.

La tirzepatida ha sido aprobada en 2022 por la FDA y la EMA para el tratamiento de la diabetes tipo 2, tras ensayos de fase III pertenecientes al programa SURPASS. Este ensayo demostró que el medicamento redujo tanto la hemoglobina glicosilada y la glucosa plasmática en ayunas en mayor medida que ciertas insulinas y la semaglutida. Se trata de una combinación de agonistas del receptor de GIP y del GLP-1. Ha demostrado, de acuerdo a la revisión de Matías Tschöp y colaboradores (15) que posee mayor afinidad para la unión a los receptores del GIP que a los del GLP-1.

Comparte ciertas características con los AR GLP-1, como son el retraso respecto al vaciamiento gástrico y también se genera taquifilaxia así como reacciones adversas gastrointestinales.

Por otro lado, aparte de los efectos adversos ya conocidos, se observó que tras administrar una dosis de 5 mg de tirzepatida, hubo una reducción del 20% aproximadamente en la exposición general a los ACO. (32)

SURPASS-CVOT es un estudio que continua en curso donde se evalúan los resultados cardiovasculares que genera la tirzepatida, en individuos con diabetes tipo 2, lo cual supondrá una gran diferencia en estos pacientes, ampliando el uso de tirzepatida en aquellos que posean un riesgo de ECV.

El desarrollo de este nuevo fármaco representa una evolución notable, dado que con la combinación de ambos receptores, se potencian los efectos metabólicos de ambas incretinas, mostrando, como mencionan los autores anteriores, una mayor eficacia en la reducción de la Hb1Ac y del peso corporal en comparación con otros tratamientos como la semaglutida o ciertas insulinas. Que haya sido aprobada recientemente para el tratamiento de la DM2 por la EMA y la FDA (además de para el manejo crónico del peso en adultos con sobrepeso y obesidad y al menos una comorbilidad asociada), refuerza su seguridad clínica. Se debe tener en cuenta que la tirzepatida no está exenta de efectos adversos gastrointestinales y otros fenómenos como la taquifilaxia.

Recapitulando, los resultados obtenidos permiten destacar que los AR GLP-1 representan una opción terapéutica de gran relevancia en el tratamiento de la diabetes tipo 2, no solo por su eficacia hipoglucemante y bajo riesgo de producir hipoglucemias, sino también por sus beneficios adicionales. En particular, la semaglutida y la tirzepatida han demostrado una eficacia superior frente a otros fármacos del mismo grupo. La tirzepatida se incluye habitualmente en el grupo de AR GLP-1 por su mecanismo de acción similar y ha demostrado mejores resultados posicionándose así como una alternativa especialmente prometedora en pacientes con diabetes y obesidad. Esta evidencia ha llevado a su aprobación, junto con la semaglutida y la liraglutida, para el tratamiento de la obesidad incluso en pacientes sin diabetes.

No obstante, uno de los aspectos más relevantes en la elección de un agonista

es la necesidad de individualizar el tratamiento en función del perfil clínico del paciente (Tabla 7). La dulaglutida, por ejemplo, aunque no alcanzó el mismo grado de eficacia en el control glucémico o en la pérdida de peso, presenta una excelente tolerabilidad de una posología más sencilla, lo cual puede ser determinante en la adherencia terapéutica. Por otro lado, fármacos como la liraglutida y la exenatida, aunque con efectos más discretos, sigan siendo válidos en ciertos perfiles de pacientes. Como por ejemplo, aquellos que posean alto riesgo cardiovascular, debido a sus beneficios comprobados, o en aquellos que no toleran bien agonistas más potentes, o cuando la prioridad es el tratamiento de la obesidad (en caso de la liraglutida) sin diabetes. También son adecuados para pacientes que requieren pautas de dosificación más específicas o prefieren opciones con perfiles de seguridad y tolerancia más consolidados.

La presencia de comorbilidades también condiciona notablemente la elección farmacológica. En pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, tanto la semaglutida como la liraglutida han demostrado beneficios significativos, lo que las convierte en opciones preferentes. En el caso de deficiencia renal, se debe optar por moléculas con estudios específicos de seguridad renal y valorar cautelosamente los posibles efectos adversos. Así, la elección de tratamiento más adecuada dependerá no solo del control glucémico esperado, sino también de objetivos secundarios como la pérdida de peso, la prevención de eventos cardiovasculares, la tolerancia del paciente y simplicidad del régimen terapéutico. Estos factores reflejan la importancia de una estrategia terapéutica personalizada en el manejo integral de la diabetes tipo dos y sus comorbilidades.

4.14. PAPEL DE ENFERMERÍA

Enfermería desempeña un papel crucial en la atención de pacientes con diabetes tipo 2, especialmente ante la incorporación de nuevos tratamientos como son los agonistas de los receptores GLP-1. Por ello, es necesario que el personal enfermero reciba una actualización formativa continua que permita comprender el mecanismo de acción de estos fármacos, así como los efectos adversos, beneficios y su manejo. Esta formación potencia tanto la seguridad del paciente como también mejora la adherencia al tratamiento y la educación sanitaria. En cuanto a la práctica clínica, el uso de estos medicamentos puede suponer una modificación significativa, simplificando algunos aspectos sobre el manejo de la

enfermedad, como la disminución de la frecuencia de administración o el menor riesgo de hipoglucemias. Pero también implican nuevas responsabilidades, como la educación sobre una correcta forma de administración o el seguimiento de efectos adversos. El papel de enfermería se desarrolla hacia una función educativa, de seguimiento y acompañamiento en el proceso terapéutico, reforzando siempre la autonomía del paciente y fomentando el autocuidado.

5. ANÁLISIS DAFO

En la Tabla 9 se representa el análisis DAFO de esta revisión sistemática.

Tabla 9: Limitaciones y fortalezas DAFO (elaboración propia).

Características INTERNAS	DEBILIDADES	FORTALEZAS
	AMENAZAS	OPORTUNIDADES
Características EXTERNAS	Antigüedad de los artículos encontrados. Artículos con resultados no concluyentes. Complejidad del mecanismo fisiopatológico, lo que genera dificultad de comprensión.	Calidad y evidencia de los artículos incluidos. Rigurosidad en la búsqueda. Tema actual y relevante.
	Falta de investigaciones de reacciones adversas a largo plazo. Riesgo de que el tema sea abordado desde un enfoque médico más que enfermero, dificultando la aportación propia.	Informar a los profesionales de la salud sobre los beneficios de estos medicamentos. Creciente interés clínico sobre el control glucémico. Potencial para vincular el trabajo con programas de educación terapéutica o adherencia al tratamiento

6. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Tras los resultados obtenidos sobre la tirzepatida, se debería investigar más sobre el mecanismo de acción de los agonistas del receptor de GIP, para contribuir a un mejor control de la glucosa plasmática, así como del peso corporal. Por otro lado, también se debería estudiar el uso de los AR GLP-1 como nuevo tratamiento para la DM1. A pesar de que estos diabéticos no segreguen insulina, estos fármacos pueden ayudar a controlar el apetito, retrasar el vaciamiento gástrico y mejorar el control glucémico, especialmente si el paciente padece de obesidad o sobrepeso. Una tercera línea de investigación estaría

enfocada al tratamiento de enfermedades neurodegenerativas o psoriasis, debido a que estos fármacos muestran efectos antiinflamatorios y neuroprotectores. También se debe encontrar una forma de atenuar los efectos secundarios tras el inicio de un nuevo tratamiento con los agonistas, y la posibilidad de cambiar de tratamiento si el paciente no lo tolera bien. Por otro lado, existe la necesidad de profundizar en el estudio a largo plazo de estos tratamientos, especialmente en poblaciones específicas, como pueden ser en pacientes mayores o con otras comorbilidades. Asimismo, es necesario evaluar el impacto de las intervenciones enfermeras centradas en la mejora de la adherencia terapéutica y el manejo de efectos adversos asociados a estos fármacos, sobre todo en la autoadministración y el autocuidado. De igual manera, se podría evaluar la efectividad en programas de educación sanitaria diseñados e implementados por profesionales de enfermería para ver el impacto de estos tratamientos en un ámbito real y empezar a desarrollar terapias más personalizadas para así conseguir un tratamiento individualizado.

7. CONCLUSIÓN

Los agonistas del receptor GLP-1 han demostrado ser una opción terapéutica eficaz y segura para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, especialmente en pacientes con un mal control glucémico reflejado en niveles elevados de hemoglobina glicosilada. Su mecanismo de acción permite no solo una mejora del control glucémico, sino también produce beneficios adicionales como la pérdida de peso y efectos positivos en los sistemas cardiovascular, renal, digestivo y lipídico, lo que los convierte en una herramienta integral en el manejo de esta enfermedad crónica.

Al comparar esta terapia con otros tratamientos antidiabéticos, los AR GLP-1 se posicionan como una de las alternativas más completas y eficaces, particularmente en pacientes con comorbilidades cardiovasculares o con necesidad de perder peso. No obstante, pueden causar efectos adversos como náuseas o diarrea.

El papel de enfermería es fundamental en la mejora de la adherencia al tratamiento, la educación sanitaria y el acompañamiento del paciente para optimizar los resultados clínicos y mejorar su calidad de vida.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Diabetes [Internet]. [citado 27 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/health-topics/diabetes>
2. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [Internet]. [citado 27 de febrero de 2025]. What Is Diabetes? - NIDDK. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/what-is-diabetes>
3. Existen dos tipos fundamentales de diabetes: la Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) y la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) [Internet]. [citado 27 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.diabetes.ascensia.es/blog/blog-detail-one/>
4. España es el segundo país con mayor prevalencia de diabetes de Europa | Sociedad Española de Diabetes [Internet]. [citado 27 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.sediabetes.org/comunicacion/sala-de-prensa/espana-es-el-segundo-pais-con-mayor-prevalencia-de-diabetes-de-europa/>
5. Federación Internacional de Diabetes [Internet]. [citado 27 de febrero de 2025]. Datos y cifras. Disponible en: <https://idf.org/es/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>
6. CDCespanol. Diabetes. 2024 [citado 27 de febrero de 2025]. Síntomas de la diabetes. Disponible en: <https://www.cdc.gov/diabetes/es/signs-symptoms/sintomas-de-la-diabetes.html>
7. Diagnóstico | American Diabetes Association [Internet]. [citado 27 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://diabetes.org/espanol/diagnostico>
8. CDCespanol. Diabetes. 2024 [citado 27 de febrero de 2025]. Factores de riesgo de la diabetes. Disponible en: <https://www.cdc.gov/diabetes/es/risk-factors/factores-de-riesgo-de-la-diabetes.html>
9. What Are My Options for Type 2 Diabetes Medications? | ADA [Internet]. [citado 27 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://diabetes.org/health-wellness/medication/oral-other-injectable-diabetes-medications>
10. García Soidán FJ, Riveiro Villanueva J. Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. Aten Primaria [Internet]. 1 de abril de 2025 [citado 27 de febrero de 2025];57(4). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-tratamiento-farmacologico-diabetes-mellitus-tipo-S0212656724002853>
11. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [Internet]. [citado 27 de febrero de 2025]. Insulina, medicamentos y otros tratamientos para la diabetes - NIDDK. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/diabetes/informacion-general/insulina-medicamentos-tratamientos>
12. Diabetes F para la. El rol crucial de la enfermería en el manejo integral de la diabetes [Internet]. 2024 [citado 27 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.fundacionparalasalud.org/general/noticia/15685/el-rol-crucial-de-la-enfermeria-en-el-manejo-integral-de-la-diabetes>
13. Diabetes F para la. El rol crucial de la enfermería en el manejo integral de la diabetes [Internet]. 2024 [citado 27 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.fundacionparalasalud.org/general/noticia/15685/el-rol-crucial-de-la-enfermeria-en-el-manejo-integral-de-la-diabetes> <https://sademi.com/assets/uploads/2017/06/Sra.-Jim%C3%A9nez-Gallardo-Ana.pdf>
14. Holst JJ. Treatment of Type 2 Diabetes and Obesity on the Basis of the Incretin System: The 2021 Banting Medal for Scientific Achievement Award Lecture. Diabetes. noviembre de 2021;70(11):2468-75.
15. Tschöp M, Nogueiras R, Ahrén B. Gut hormone-based pharmacology: novel formulations and future

possibilities for metabolic disease therapy. *Diabetologia*. 2023;66(10):1796-808.

16. Bonfante ILP, Duft RG, Mateus KC da S, Trombeta JC dos S, Chacon-Mikahil MPT, Velloso LA, et al. Combined training and hormones/enzymes with insulinotropic actions in individuals with overweight and type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Eur J Sport Sci*. 30 de enero de 2024;24(1):97-106.
17. Tanaka K, Okada Y, Tokutsu A, Tanaka Y. Real-world effectiveness of liraglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: a retrospective study. *Sci Rep*. 7 de enero de 2022;12:154.
18. Nauck MA, Müller TD. Incretin hormones and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2023;66(10):1780-95.
19. Hamasaki A, Harada N, Muraoka A, Yamane S, Joo E, Suzuki K, et al. The integrated incretin effect is reduced by both glucose intolerance and obesity in Japanese subjects. *Front Endocrinol*. 20 de junio de 2024;15:1301352.
20. Trujillo JM, Nuffer W, Smith BA. GLP-1 receptor agonists: an updated review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 9 de marzo de 2021;12:2042018821997320.
21. Kuwata H, Yabe D, Murotani K, Fujiwara Y, Haraguchi T, Kubota S, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on secretions of insulin and glucagon and gastric emptying in Japanese individuals with type 2 diabetes: A prospective, observational study. *J Diabetes Investig*. diciembre de 2021;12(12):2162-71.
22. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab*. 14 de octubre de 2020;46:101102.
23. Desde-el-laboratorio-hasta-la-clinica-el-descubrimiento-de-los-analogos-de-GLP-.pdf [Internet]. [citado 1 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.revistadiabetes.org/wp-content/uploads/Desde-el-laboratorio-hasta-la-clinica-el-descubrimiento-de-los-analogos-de-GLP-.pdf>
24. agonistas-del-receptor-glp1-desde-su-efecto-fisiologico-en-el-sistema-incretina-hasta-du-rol-en-enfermedad-renal-diabetica.pdf [Internet]. [citado 29 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/agonistas-del-receptor-glp1-desde-su-efecto-fisiologico-en-el-sistema-incretina-hasta-du-rol-en-enfermedad-renal-diabetica.pdf>
25. Luna-Marco C, de Marañon AM, Hermo-Argibay A, Rodriguez-Hernandez Y, Hermenejildo J, Fernandez-Reyes M, et al. Effects of GLP-1 receptor agonists on mitochondrial function, inflammatory markers and leukocyte-endothelium interactions in type 2 diabetes. *Redox Biol*. 14 de agosto de 2023;66:102849.
26. TCTMD.com [Internet]. 2016 [citado 12 de mayo de 2025]. Estudio LEADER: Liraglutide se Salta la Valla de Seguridad de la FDA al Confirmarse un Descenso de la Mortalidad Cardiovascular. Disponible en: <https://www.tctmd.com/es/news/estudio-leader-liraglutide-se-salta-la-valla-de-seguridad-de-la-fda-al-confirmarse-un-descenso>
27. Hamidi V, Riggs K, Zhu L, Bermudez Saint Andre K, Westby C, Coverdale S, et al. Acute Exenatide Therapy Attenuates Postprandial Vasodilation in Humans with Prediabetes: A Randomized Controlled Trial. *Metab Syndr Relat Disord*. 1 de junio de 2020;18(5):225-33.
28. Giménez S, Piskorz D, Demaría DM, Nanfara S, Lorenzatti A, Zapata G, et al. Toma de posición sobre los agonistas del receptor de GLP-1. *Rev Fed Argent Cardiol*. 23 de julio de 2021;50:4-10.
29. Grassi BA, Hernández C, Boncompte M, Henríquez C, L’huillier N, Miranda F, et al. Profile of glucose lowering drug use in outpatients with type 2 diabetes mellitus. *Rev Médica Chile*. octubre de 2022;150(10):1334-41.
30. Seijas-Amigo J, Salgado-Barreira Á, Castelo-Domínguez R, Pereira-Pía M, Rodríguez-Mañero M, González-Juanatey JR, et al. Semaglutida versus agonistas GLP-1. Efectividad, seguridad y calidad de

vida en pacientes con diabetes mellitus 2. Estudio SEVERAL. Farm Hosp. diciembre de 2022;46(6):372-9.

31. Lv L, Brady BL, Xie L, Guevarra M, Turchin A. Adherence and persistence among people with type 2 diabetes newly initiating oral semaglutide versus DPP-4is in a US real-world setting. Prim Care Diabetes. octubre de 2024;18(5):511-7.
32. De Block C, Bailey C, Wysham C, Hemmingway A, Allen SE, Peleshok J. Tirzepatide for the treatment of adults with type 2 diabetes: An endocrine perspective. Diabetes Obes Metab. enero de 2023;25(1):3-17.
33. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. Mol Metab. 14 de octubre de 2020;46:101102.
34. Oduori OS, Murao N, Shimomura K, Takahashi H, Zhang Q, Dou H, et al. Gs/Gq signaling switch in β cells defines incretin effectiveness in diabetes. J Clin Invest. 130(12):6639-55.
35. Cordiner RLM, Mari A, Tura A, Pearson ER. The Impact of Low-dose Gliclazide on the Incretin Effect and Indices of Beta-cell Function. J Clin Endocrinol Metab. 8 de marzo de 2021;106(7):2036-46.

9. ANEXOS

9.1. Anexo I: Tabla 1: Diferencias entre DM1 y la DM2.

Tabla 1: Diferencias entre DM1 y la DM2.

Diabetes tipo 1	Diabetes tipo 2
Ataque autoinmune que elimina las células beta productoras de insulina (3).	Resistencia a la insulina o producción insuficiente (3).
Diagnosticado plenamente (3).	Muchas personas no saben que la padecen (3).
Predisposición genética (familiares con diabetes tipo 1), factores autoinmunes (3).	Vinculada con factores genéticos, obesidad y sedentarismo (3).
No existe cura, pero se puede controlar con medicación (3).	Se puede prevenir y/o enlentecer su aparición con ejercicio físico y una dieta sana (3).
Generalmente en niños, adolescentes o adultos jóvenes (3).	Usualmente en adultos mayores de 45 años, aunque puede ocurrir en jóvenes (3).

9.2. Anexo II: Tabla 2: Medicamentos habituales para tratar la DM2.

Tabla 2: Medicamentos habituales para tratar la DM2

Metformina (9–11)	- Glucophage
DPP-4i (9–11)	- Alogliptina (Nesina) - Linagliptina (Tradjenta) - Saxagliptina (Onglyza) - Sitagliptina (Januvia)
AR GIP, AR GLP-1(9–11)	- Dulaglutida (Trulicity) - Exenatida (Byetta) - Exenatida de liberación prolongada (Bydureon) - Liraglutida (Victoza) - Lixisenatida (Adlyxin) - Semaglutida inyectable (Ozempic y Rybelsus) - Tirzepatida (Mounjaro)
SGLT2-i(9–11)	- Bexagliflozina (Brenzavvy) - Canagliflozina (Invokana) - Dapagliflozina (Farxiga) - Empagliflozina (Jardiance)
Sulfonilureas(9–11)	- Glimepirida (Amaryl) - Glipizida (Glucotrol y Glucotrol XL) - Gliburida (Micronase, Glynase y Diabeta)
TZD(9–11)	1. Rosiglitazona (Avandia) 2. Pioglitazona (Actos)

9.3. Anexo III: Tabla 3: Medicamentos menos frecuentes para tratar la DM2.

Tabla 3: Medicamentos menos frecuentes para tratar la DM2.

Inhibidores de la alfa-glucosidasa (9–11)	- Acarbosa (Precose) - Miglitol (Glyset)
Secuestradores de ácidos biliares (9–11)	- Colesevelam (Welchol)
Agonistas de la dopamina-2 (9–11)	- Bromocriptina (Cycloset)
Meglitinidas (9–11)	- Nateglinida (Starlix) - Repaglinida (Prandin)

9.4. Anexo IV: Figura 1: Diagrama de flujo; Representación de la búsqueda bibliográfica realizada para la selección de artículo.

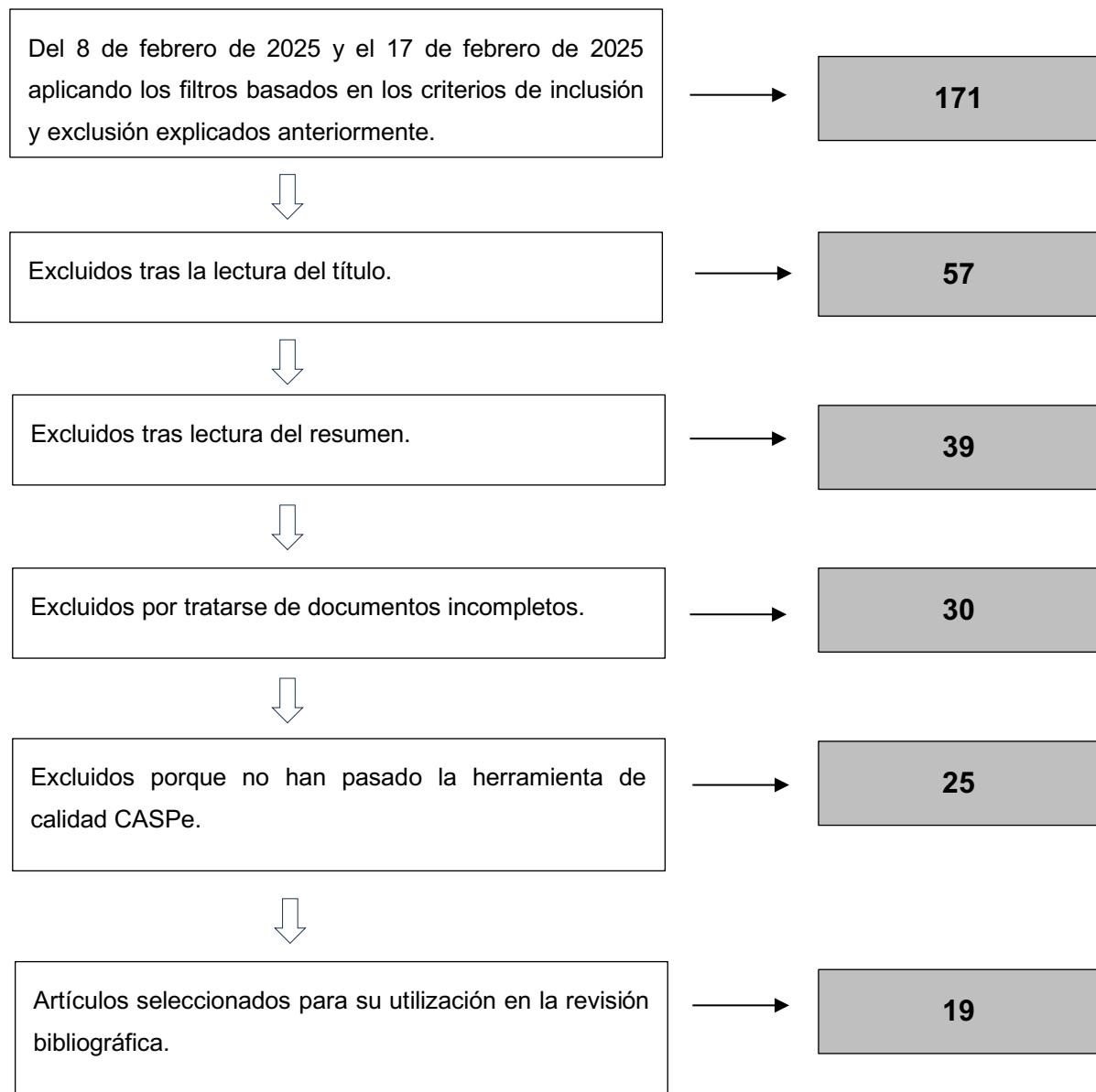


Figura 1: Diagrama de flujo; Representación de la búsqueda bibliográfica realizada para la selección de artículo.

9.5. Anexo V: Figura 2: Ilustración esquemática sobre los medicamentos basados en incretinas

Figura 2: Ilustración esquemática sobre los medicamentos basados en incretinas.

AUTORES Y AÑO DE PUBLICACIÓN	TIPO DE ESTUDIO Y PAÍS	OBJETIVOS	RESULTADOS PRINCIPALES
1. Ivan Luiz Padilha Bonfante y colaboradores, 2024. (16)	Ensayo clínico aleatorizado. Brasil.	Evaluar los efectos del entrenamiento combinado sobre las concentraciones de hormonas/ enzimas con acciones insulinotrópicas en individuos con diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso.	La terapia combinada disminuye los niveles basales de hormonas con acción insulinotrópica en personas con DMW y sobrepeso, así como genera una mejora del organismo en general.
2. Vala Hamidi y colaboradores, 2020. (27)	Ensayo clínico aleatorizado. Estados Unidos	Examinar los efectos de los miméticos de incretinas, la exenatida (AR GLP-1) y la saxagliptina (inhibidor de DPP-IV) en la fisiología vascular en el estado prediabético posprandial.	El tratamiento agudo con exenatida disminuyó significativamente el efecto vasodilatador posprandial de una comida rica en grasas en pacientes con prediabetes.
3. Michael A. Nauck y colaboradores, 2023. (18)	Revisión narrativa. Alemania	Resumir los datos sobre la secreción y la acción del GIP y la GLP-1, así como sus mecanismos de acción sobre la DM2.	Las hormonas incretinas poseen grandes beneficios como tratamiento para la DM2 y otros efectos adversos.
4. Michael A. Nauck y colaboradores, 2021. (22)	Revisión narrativa. Alemania.	Revisar la evidencia actual sobre el uso de agonistas del receptor GLP-1 en diabetes tipo 2, incluyendo reducción del peso corporal, beneficios cardiovasculares.	Los AR GLP-1 mejoran el control glucémico, reducen el peso corporal y tienen beneficios cardiovasculares pero presentan efectos adversos.
5. Kenichi Tanaka y colaboradores, 2022. (17)	Estudio retrospectivo. Japón.	Comparación de la liraglutida y la dulaglutida en pacientes con DM2 de raza japonesa, teniendo en cuenta los cambios en la HbA1c, después de 12 meses de tratamiento con dichos fármacos.	La liraglutida y la dulaglutida presentan diferentes entre ellas representadas en la HbA1c, debido a diversos factores.

6. Jens Juul Holst, 2021. (14)	Revisión narrativa. Dinamarca.	Analizar detalladamente el papel de las hormonas incretinas (GIP y GLP-1) en la secreción de insulina posprandial en humanos.	La existencia de la probabilidad de que las nuevas terapias basadas en incretinas para la diabetes tipo 2 y la obesidad estén sustituyendo las anteriores terapias.
7. Matthias Tschöp y colaboradores, 2023. (15)	Revisión narrativa. Alemania, España y Suecia.	Resumir los avances en terapias basadas en hormonas intestinales y presenta las perspectivas futuras de su uso en la diabetes tipo 2 y la saciedad.	Revisión de las terapias existentes, basadas en hormonas intestinales, así como su utilización en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad.
8. Bruno A. Grassi y colaboradores, 2022. (29)	Estudio observacional retrospectivo. Chile	Caracterizar las distintas combinaciones de medicamentos en pacientes con DM2 y sus efectos sobre su control.	El uso de AR GLP-1 y de iSGLT2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se asocia con un mejor control que la insulina sin riesgo de hiperglucemia.
9. Clara Luna-Marco y colaboradores, 2023. (25)	Estudio observacional transversal. España	Investigar los efectos terapéuticos en pacientes con DM2 de los AR GLP-1 sobre el estrés oxidativo, la respiración mitocondrial, las interacciones leucocito-endoteliales, la inflamación y el grosor íntima-media carotídea.	El tratamiento con AR GLP-1 en pacientes con DM2 mejora el estado redox así como la respiración mitocondrial, disminuyendo potencialmente el riesgo de aterosclerosis y ECV gracias a la reducción de interacciones leucocito-endoteliales, la inflamación y el CIMT.
10. Okechi S. Oduori y colaboradores, 2020.(34)	Estudio experimental. Japón, Reino Unido y Suecia.	Demostrar cómo se ve afectada la eficacia de las hormonas incretinas en pacientes con DM 2, debido al cambio de la señalización por medio de las proteínas Gs/Gq de las células beta pancreáticas.	Un cambio de señalización Gs/Gq en las células beta en hiperglucemia crónica reduce la eficacia de las incretinas.
11. Hitoshi Kuwata y colaboradores, 2021.(21)	Estudio prospectivo observacional. Japón	Aclarar las diferencias en los mecanismos de reducción de la glucosa de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 para facilitar la elección de fármacos para el paciente con diabetes tipo 2.	Todos los AR GLP-1 mejoraban la HbA1c, observándose diferencias en los mecanismos de los efectos hipoglucemiantes y la reducción del peso corporal.

12. Ruth L M Cordiner y colaboradores, 2021.(35)	Estudio clínico experimental. Reino Unido e Italia.	Evaluar el impacto de bajas dosis de glicazida en las células beta y la acción incretina en personas con diabetes tipo 2.	La glicazida a bajas dosis produce una reducción de la glucemia, así como un aumento del efecto incretínico, y que también potencia la secreción de glucosa plasmática potenciando la secreción de insulina y su sensibilización.
13. Akihiro Hamasaki y colaboradores, 2024.(19)	Estudio clínico observacional. Japón	Investigar los efectos incretínicos en sujetos japoneses.	Demostración que en sujetos japoneses, las incretininas tienen mayor relevancia en el control de peso corporal que en la tolerancia a la glucosa, mientras que la GIGD se encuentra disminuida en personas con obesidad e intolerancia a la glucosa.
14. Jorge Rico-Fontalvo y colaboradores, 2021. (24)	Revisión narrativa. Colombia.	Describir los aspectos clínicos de los AR GLP-1, así como sus mecanismos de acción y su rol fisiológico tanto en los ámbitos cardiovasculares y renales en la diabetes mellitus tipo 2.	Las terapias basadas en análogos del GLP-1 en pacientes con enfermedad renal diabética con enfermedad cardiovascular son clave.
15. Lei Lv y colaboradores. 2024. (31)	Estudio observacional retrospectivo. Estados Unidos	Investigar la adherencia y persistencia del tratamiento en personas con diabetes tipo 2 que comienzan con semaglutida oral como tratamiento o con un inhibidor de la DPP-4, en un entorno real.	La prescripción de la semaglutida oral supone beneficios en comparación con los DPP-4i.
16. Dr. David Cano González, 2024. (23)	Revisión histórica y científica. España	Analizar la evolución de los análogos de GLP-1, así como revisar su aplicación clínica en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y obesidad.	El uso de AR-GLP-1 ha supuesto una transformación en el tratamiento de la DM2 y la obesidad.
17. José Seijas-Amigo y colaboradores, 2022.(30)	Estudio postautorización, multicéntrico, no aleatorizado, de	Evaluar y comparar la pérdida de peso en pacientes con DM2 tratados por análogos de la GLP-1.	Dar información sobre la eficacia en la reducción de peso, cambios sobre la calidad de vida, actividad física... en pacientes tratados con AR GLP-1 con diabetes mellitus tipo 2.

	seguimiento prospectivo. España		
18. S. Giménez y colaboradores, 2021. (28)	Revisión de adherencia. Argentina	Informar sobre los AR GLP-1, así como los efectos cardiovasculares, los conocimientos actuales sobre su efecto en pacientes con DM2.	La indicación de los AR GLP-1 para la reducción de la HbA1c, dependiendo de las comorbilidades del paciente y el perfil de seguridad de éste.
19. Trujillo JM y colaboradores, 2021. (20)	Revisión narrativa. Estados Unidos.	Resumir y comparar la evidencia disponible sobre los agonistas del receptor de GLP-1.	Los AR GLP-1 mostraron eficacia en la reducción de HbA1c, peso corporal y mejorías cardiovasculares.

9.6. Anexo VI: Tabla 6: Efectos fisiológicos de GLP-1.

Tabla 6: Efectos fisiológicos de GLP-1.

LOCALIZACIÓN	EFECTOS
Cerebro (23)	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento del consumo de agua. - Aumento de neurogénesis. - Aumento de la neuroprotección. - Disminución de la ingesta de alimentos.
Estómago (23)	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución del vaciado gástrico. - Disminución de secreción de ácidos.
Intestinal (23)	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de crecimiento. - Disminución de motilidad. - Disminución de la secreción de lipoproteínas.
Hígado (23)	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de esteatosis. - Disminución de la producción de glucosa.
Riñones (23)	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de la diuresis
Vascular (23)	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de la vasodilatación. - Aumento de la función endotelial. - Aumento de la estabilidad de la placa. - Disminución de la inflamación. - Disminución de la agregación plaquetaria.
Corazón (23)	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de la contractilidad. - Aumento del gasto cardíaco. - Aumento de la cardioprotección. - Disminución y regulación de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca.
Óseo (23)	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de la osteogénesis. - Aumento de la masa ósea.
Músculo (23)	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de la sensibilidad a la glucosa. - Aumento de captación de la glucosa.
Tejido adiposo (23)	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de la termogénesis. - Aumento de la lipólisis. - Aumento de la sensibilidad de la glucosa.

9.7. Anexo VII: Tabla 7: Elección de fármacos dependiendo de la patología.

Tabla 7: Elección de fármacos dependiendo de la patología.

PATOLOGÍA	FÁRMACO
DM2 sin comorbilidades significativas.	<ul style="list-style-type: none"> - Dulaglutida – Trulicity. - Liraglutida – Victoza. - Semaglutida – Ozempic. - Exenatida – Byetta ó Bydueron.
DM2 y enfermedad cardiovascular establecida.	<ul style="list-style-type: none"> - Liraglutida – Victoza. - Semaglutida – Ozempic, Rybelsus. - Dulaglutida – Trulicity.
DM2 y enfermedad renal crónica.	<ul style="list-style-type: none"> - Liraglutida – Victoza. - Semaglutida – Ozempic, Rybelsus. - Dulaglutida – Trulicity.
Obesidad/ sobrepeso con comorbilidades.	<ul style="list-style-type: none"> - Semaglutida – Wegovy. - Liraglutida – Saxenda.
Riesgo de hipoglucemia.	Cualquier AR GLP-1 (sin combinar con insulina o sulfonilureas).

9.8. Anexo VIII: Tabla 8: Comparación de efectos entre la terapia con insulina y con los agonistas.

Tabla 8: Comparación de efectos entre la terapia con insulina y con los agonistas.

	Insulina basal	AR GLP- 1
Glucemia (18)	Consigue mantener las cifras glucémicas en rango.	Menor eficacia que la insulina. A excepción de la semaglutida SC, que redujo la glucosa más que la insulina glargina.
Hiperglucemia (18)	Se puede reducir por medio de una dosificación adecuada.	Reducido a través por medio del efecto del vaciamiento gástrico y su acción sobre la insulina y el glucagón.
HbA1c (18)	Eficaz.	AR GLP-1 alcanzan concentraciones más bajas.
Dosis (18)	Dosis efectivas muy variables, no se pueden predecir según variables.	Dosis estándar para los AR GLP-1 individuales.
Frecuencia (18)	Normalmente una vez al día.	Varía dependiendo del fármaco utilizado.
Peso corporal (18)	Aumento de 1 a 2,5 kg.	Disminución de 2 a 6 kg.
Hipoglucemia (18)	Promedio del 43% de los pacientes, dependiendo del tratamiento.	Promedio del 23% de los pacientes, dependiendo si recibe otro tratamiento concomitante.
Efectos adversos (18)	No son comunes.	Náuseas (20%) y vómitos (10%), al iniciar tratamiento o aumentar la dosis.

9.9. Anexo IX: Tabla 10: Resumen de la selección de datos

Tabla 10: Resumen de la selección de datos.

