

---

## Monoterapia oral versus terapia combinada oral en el control de la diabetes tipo 2 en ESSALUD, Chimbote

Oral monotherapy versus oral combined therapy in the control of diabetes type 2 in ESSALUD, Chimbote

Monoterapia oral versão de terapia combinada oral no contro de diabetes tipo 2 em ESSALUD, Chimbote

Eduardo Landeras Silva<sup>1</sup>, Juan Carlos Tarsis Calderón Chavez<sup>1</sup>, Reynaldo Javier Franco Lizarzaburu<sup>1</sup>, Diana Ibáñez Lavado<sup>1</sup>, Marnie Querevalu Saavedra<sup>1</sup>

---

### Resumen

Estudio multicentrico cuasi experimental, cuya finalidad fue comparar la efectividad de terapia combinada y monoterapia oral, para mejorar o lograr el control de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2, con hemoglobina glicosilada mayor a 7%, atendidos en Hospital I Cono Sur y Policlínico “Víctor Panta” EsSalud Ancash. Se determinó la diferencia entre los valores de la Hemoglobina Glicosilada que presentaban, a su ingreso y al finalizar el estudio; para implementar las terapias se utilizaron los fármacos hipoglucemiantes orales disponibles en EsSalud, Metformina y Glibenclamida (disponibles del Petitorio Nacional Unico de Medicamentos Esenciales); Se concluyó el estudio de modificación de dosis a 27 pacientes; en los que se pudo determinar que hubo una reducción de la hemoglobina glicosilada en ambos grupos con una media de 1.9 % y 1.3 % en los grupos de monoterapia y de terapia combinada respectivamente; en 4 casos se logró la efectividad en el control de la Diabetes Mellitus Tipo 2, de los que 3 se encontraban en el grupo de terapia combinada; al contrastar resultados con la prueba de chi cuadrado se obtuvo un valor de  $p = 0.28$  por lo que no se pudo demostrar que la terapia combinada oral es más efectiva que la monoterapia en el control de esta enfermedad.

**Palabras clave:** Terapia Farmacológica Oral, Diabetes Mellitus Tipo 2

### Abstract

Multicentric quasi-experimental study, whose purpose was to compare the effectiveness of combination therapy and oral monotherapy, to improve or achieve control of patients with Type 2 Diabetes Mellitus, with glycosylated hemoglobin greater than 7%, treated in Hospital I Cono Sur and Policlínico "Víctor Panta" EsSalud Ancash. The difference between the values of the glycosylated hemoglobin that they presented, at their admission and at the end of the study was determined; To implement the therapies, the oral hypoglycaemic drugs available in EsSalud, Metformin and Glibenclamide (available from the National Single Request for Essential Drugs) were used; The dose modification study was completed in 27 patients; in which it was possible to determine that there was a reduction of the glycosylated hemoglobin in both groups with an average of 1.9% and 1.3% in the monotherapy and combined therapy groups respectively; in 4 cases the effectiveness in the control of Type 2 Diabetes Mellitus was achieved, of which 3 were in the combination therapy group; When contrasting results with the chi-squared test, a value of  $p = 0.28$  was obtained, so it could not be demonstrated that oral combination therapy is more effective than monotherapy in the control of this disease.

**Key words:** *Oral Pharmacological Therapy Diabetes Mellitus Type 2*

---

<sup>1</sup> 1Facultad de Medicina humana. Universidad san Pedro. Chimbote. [julae@hotmail.com](mailto:julae@hotmail.com)

Recibido el 30 de abril del 2018  
Aceptado el 16 de junio del 2018

## Resumo

Semiexperimental estudio multicêntrico, cujo objectivo era o de comparar a eficácia da terapia de combinação por via oral e monoterapia para melhorar ou ganhar controlo de pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2, hemoglobina glicada mais de 7%, tratado no Hospital I Cono Sur e Polyclinic "Victor Panta "EsSalud Ancash. A diferença entre os valores de hemoglobina glicosilada que apresentaram, a sua admissão e no final do estudo foi determinada; Para implementar as terapias, utilizaram-se os medicamentos hipogluceantes orais disponíveis em EsSalud, Metformina e Glibenclamida (disponível no Pedido Único Nacional de Medicamentos Essenciais); O estudo de modificação da dose foi concluído em 27 pacientes; em que foi possível determinar que houve redução da hemoglobina glicosilada em ambos os grupos com uma média de 1,9% e 1,3% na monoterapia e grupos de terapia combinada, respectivamente; em 4 casos foi alcançada a eficácia no controle do Diabetes Mellitus Tipo 2, dos quais 3 estavam no grupo de terapia combinada; por contraste com os resultados de teste de qui-quadrado  $p = 0,28$  vale por isso, poderia ser demonstrado que a terapia de combinação por via oral é mais eficaz do que a monoterapia no controle desta doença foi obtido.

**Palavra-chave:** Terapia Farmacológica Oral, Diabetes Mellitus Tipo 2

## Introducción

La Diabetes es una enfermedad metabólica crónica multicausal debida en su mayoría de veces a un defecto relativo de la insulina o aumento de la resistencia de su acción; tiene una presentación mundial muy frecuente (387 millones de personas, según la Federación Internacional de Diabetes –IDF); de los que un 46% (179 millones) estarían no diagnosticados. La mayoría de afectados se encuentra entre las edades de 40 y 50 años, estimándose que para el año 2035 se sumarian unos 205 millones de nuevos diabéticos, se estima que un 30% de pacientes presenta alguna complicación macro o micro vascular, siendo las más frecuentes la neuropatía (21%), el pie diabético (6%), la nefropatía (4%) y la retinopatía (2%); teniendo como comorbilidades más frecuentes la hipertensión arterial (11%), la obesidad (4%), la enfermedad tiroidea (2%) y TBC (1%), y por lo tanto personas con diabetes presentan un riesgo de 40 veces mayor de amputación, 25 veces mayor de insuficiencia renal terminal, 20 veces mayor de ceguera, 2 a 5 veces mayor accidente vascular encefálico y entre 2 y 3 veces mayor infarto agudo al miocardio. Aunado a lo anterior, la IDF ha calculado que el gasto sanitario medio por persona con diabetes en el Perú es de US\$ 52313 (Valdivia, 2016).

El Colegio Americano de Médicos en la actualización de su Guía de práctica clínica para el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2, reporta que en los estudios de alta calidad mostraron que todas las terapias combinadas que incluían metformina eran superiores a la monoterapia con metformina para reducir los niveles de HbA1c.

A esto se refuerza con la presencia de estudios previos sobre el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 con terapia combinada versus la monoterapia, como lo son los de: Camacho-Saavedra, L., & Soberón-Requena, M. (2001), quienes concluyeron que la combinación Glibenclamida-Metformina es eficaz para mejorar el control de glicemia de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no habían logrado un control adecuado con la Sulfunilurea sola. En el grupo de Terapia combinada se obtuvo una reducción de 30% la glicemia, y un 42% redujo los niveles de Hemoglobina Glucosilada, de 9 a 7.9% y el de Bruce S., Park J., Fiedorek F., & Howlett H. (2002) donde el tratamiento combinado con metformina/glibenclamida fue más efectivo que la monoterapia para incrementar la

respuesta insulínica de segunda fase; se obtuvo en promedio las siguientes hemoglobinas Glicosiladas: el grupo de terapia combinada 7 %, el de Glibenclamida 7.4% y el de Metformina 7.1%.

Posteriormente respecto a la comparación de terapia combinada versus monoterapia, González Ortiz, M., & Martínez-Abundis en el (2004) concluyen que el grupo de Glimpirida obtuvo una reducción de  $-0,9 \pm 1,6$ , el grupo metformina reducción  $-0,7 \pm 2,1\%$ , y el grupo de terapia combinada una reducción  $-1,3 \pm 1,8$ . A esto se suma los resultados de Olmedo V., Enters J., Del Angel R., Rosas M., (2013). En cuyo estudio ponen de manifiesto la efectividad de la combinación fija de glimpirida con metformina en el control de la glucosa en ayuno y de la hemoglobina glicosilada. hubo un descenso de 1.4% total de HbA1c en los pacientes tratados con una dosis equivalente de glimpirida con metformina.

Con todo lo antes expuesto, esperando que el presente estudio brinde información para determinar la terapia farmacológica oral más efectiva en nuestra realidad, utilizando metformina y glibenclamida, fármacos incluidos en el PNUME de nuestro país; este aporte busca que las Instituciones de salud que utilicen los fármacos mencionados para el tratamiento para la Diabetes Mellitus Tipo 2 puedan elegir el esquema terapéutico con mejor efectividad en el control de la hemoglobina glicosilada de los pacientes con esta patología, lo que podría disminuir o retardar la aparición de las complicaciones antes mencionadas y la mortalidad asociada a un mal control de la enfermedad. Adicionando además el beneficio en la economía de nuestro país, dado a que el efecto de los fármacos que se estudiaran son de bajo costo. Se planteó el siguiente problema: ¿La terapia combinada oral es más efectiva en el control de la Diabetes Mellitus tipo 2 que la Monoterapia oral en los pacientes de EsSalud, Chimbote?

## **Material y Métodos**

Se realizó un trabajo cuasi experimental, prospectivo, multicéntrico, con pacientes de 18 a 60 años con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 no controlada, con valores de Hemoglobina Glicosilada mayores a 7%, tratados en el programa de enfermedades crónicas del Hospital I Cono Sur y el Policlínico “Víctor Panta” de EsSalud, con tratamiento regular de tres meses continuos previos al inicio del estudio, con Metformina o Glibenclamida o Glibenclamida y Metformina, y adherencia según ficha incluida en el programa de control de enfermedades crónicas de EsSalud, entre enero del 2017 y diciembre del 2017. Se empleó la técnica de entrevista directa (encuesta y Ficha de Adherencia de tratamiento), recolección de datos de la Historia Clínica (Ficha de recolección de datos), a cada paciente del estudio, de donde se obtuvo la información de algunas características socio demográficas: edad, sexo, enfermedades concomitantes, tratamiento recibido y dosificación, así como el dosaje de Hemoglobina Glicosilada. Para el análisis de datos se utilizó el software de Microsoft Office Professional Plus 2013, permitiendo el diseño de todas las tablas, gráficos y cálculos realizados en la presente investigación.

## Resultados

**Tabla 1.**

*Hemoglobina Glicosilada en el Segundo Control*

N°	Hemoglobina Glicosilada Valores	Pacientes	Porcentaje
1	De 6 a 6.9 %	4	15%
2	De 7 a 7.9 %	10	37%
3	De 8 a 8.9 %	6	22%
4	De 9 a 9.9 %	2	7%
5	De 10 a más %	5	19%
Total		27 <sup>(a)</sup>	100%

**Nota:** <sup>(a)</sup> Pacientes que lograron terminar el estudio 27 se les pudo evaluar la hemoglobina glicosilada. La mayor cantidad de pacientes presentó Hemoglobina glicosilada entre 7 y 8% con un 37% de los casos (10), seguido por los casos entre 8 y 9% con un 22% (6). Así mismo el 15% (4) logró el control terapéutico presentando Hemoglobina glicosilada por debajo de 7%.

**Tabla 2.**

*Hemoglobina Glicosilada por Esquema de Tratamiento en el Segundo Control*

N°	Hemoglobina Glicosilada Valores	Monoterapia				Terapia Combinada		Total	
		Metformina		Glibenclamida		n	%	N	%
1	De 6 a 6.9 %	1	12.5%	0	0%	3	17%	4	15%
2	De 7 a 7.9 %	3	37.5%	0	0%	7	39%	10	37%
3	De 8 a 9 %	3	37.5%	1	100%	2	11%	6	22%
4	De 9 a 10 %	1	12.5%	0	0%	1	6%	2	7%
5	De 10 a más %	0	0%	0	0%	5	28%	5	19%
<b>Total por Terapia</b>		8	100%	1	100%	18	100%	27 <sup>(a)</sup>	100%
<b>Distribución por Grupo</b>		29.63%		3.70%		66.67%		100%	
<b>Total por Grupo</b>		33.33%							

**Nota:** <sup>(a)</sup> Pacientes que lograron terminar el estudio; 27. El 33,33% continúa en monoterapia y que el 66,67% se encuentra recibiendo el esquema combinado (Metformina y Glibenclamida). Los que reciben solo Metformina la mayoría se encuentra entre 7 y 9% HbA1c con un 75% (6 casos) y 10% (1 caso) entre 6 y 7% de HbA1c. Caso que recibe solo Glibenclamida se encuentra ahora entre 8 y 9% de HbA1c; la mayoría de terapia combinada presenta entre 7 y 9% de HbA1c con un 59% (16 casos) y el 15% (4 casos) menos de 7% de HbA1c.

**Tabla 3.**  
Resultados por Ajuste de Dosis según Esquema de Tratamiento

Tipo de Ajuste de Dosis	Mejoro	Tipo de Terapia				Total por Resultado	
		Monoterapia		Terapia Combinada		n	%
		N	%	n	%		
Subió Dosis de Metformina <sup>(a)</sup>	Si	5	63%	2	50%	7	58%
	No	3	38%	2	50%	5	42%
Subió Dosis de Glibenclamida <sup>(b)</sup>	Si	1	100%	1	25%	2	40%
	No	0	0%	3	75%	3	60%
Subió Dosis de Metformina y Glibenclamida <sup>(c)</sup>	Si	0	0%	2	50%	2	50%
	No	0	0%	2	50%	2	50%
Subió Dosis de Metformina y se agregó Glibenclamida <sup>(d)</sup>	Si	2 <sup>(f)</sup>	100%	0	0%	2	100%
	No	0	0%	0	0%	0	0%
Agrego Glibenclamida <sup>(e)</sup>	Si	1 <sup>(f)</sup>	25%	0	0%	1	25%
	No	3 <sup>(f)</sup>	75%	0	0%	3	75%
Total <sup>(f)</sup>	Si	9	60%	5	42%	14	52%
	No	6	40%	7	58%	13	48%

**Tabla 4.**  
Casos con Monoterapia con mejora de la Hemoglobina Glicosilada

N°	Caso	Hemoglobina Glicosilada		Mejora Porcentual	Media Aritmética	Moda	Mediana
		1er control	2do control				
1	52475	7.5	7.1	0.400			
2	66692	7.5	7	0.500			
3	CH-81	9.5	7.1	2.400	1.883	no	2.100
4	M-437	9.9	6.3	3.600		tiene	
5	R-176	11	8.4	2.600			
6	R-69	10.3	8.5	1.800			

**Nota:** Monoterapia posterior al ajuste de dosis, se determino mejoría en 6, con reducciones que variaron entre 0,4 y 3,6 % con una media significativa de 1.883 % de reducción de la HbA1c. Se logró la meta de control por debajo de 7% en 1 caso.

**Tabla 5.**

Casos con Terapia Combinada con mejora de la Hemoglobina Glicosilada

N°	Caso	Hemoglobina Glicosilada		Mejora Porcentual	Media Aritmética	Moda	Mediana
		1er control	2do control				
1	44765	8	7	1.0			
2	A-340	8.5	6.7	1.8			
3	N-37	11.1	10.2	1.1			
4	67801	7	6.9	0.1	1.263	no	1.050
5	67255	7.5	6.9	0.6		tiene	
6	3296	8	7.5	0.5			
7	79945	8.5	7.1	1.4			
8	S-03	11.3	7.7	3.6			

**Nota:** Se pudo determinar mejoría en 8. Con reducciones que entre 0,1 y 3,6 % con una media significativa de 1,263 % de reducción de HbA1c. También se puede apreciar que se logró la meta de control por debajo de 7% en 3 casos.

**Tabla 6.**

Prueba de Chi Cuadrado: efecto de la Monoterapia y Terapia combinada sobre la Hemoglobina Glicosilada

Efecto sobre la Hemoglobina Glicosilada				
		Mejora	No mejora	Total
<b>Esquema Terapéutico</b>	Monoterapia	6.00	3.00	9.00
	Terapia combinada	8.00	10.00	18.00
Total		14.00	13.00	27.00
Grados de Libertad			1.00	
Nivel de Significancia			0.05	
Chi-cuadrado Calculado			1.19	
Chi-cuadrado Tabular			3.84	
Valor de P			0.28	

**Nota:** el chi cuadrado calculado es menor que el tabular, así como también se obtiene un valor de  $p=0.28$ , por lo que no es posible establecer una diferencia significativa entre ambos esquemas que permita determinar cuál fue más efectivo en el control de la Diabetes Mellitus Tipo 2.

## Discusión

La mayoría de pacientes en el primer control de Hemoglobina glicosilada se encuentra entre 9 y 11 % de HbA1c (43% de los casos), por encima de los niveles de los estudios que realizó González Ortiz, M., & Martínez-Abundis en el (2004), y el estudio de Camacho-Saavedra, L., & Soberón-Requena, M. (2001) que reportan niveles de HbA1c por encima de 8% y 8,9%, respectivamente. Niveles son muy por encima de los niveles recomendados por la Guía de Práctica Clínica de Diabetes Mellitus del Ministerio de salud del Perú que recomienda niveles por debajo de 6,5% de HbA1c en pacientes jóvenes y por debajo de 8 % de HbA1c en pacientes mayores y con enfermedad crónica, en nuestro estudio tenemos niveles por encima de 13 % de HbA1c (13% de los casos).

En el segundo control de HbA1c luego de la modificación de la terapia optimizando la dosis o migrando de esquema (monoterapia a combinada) observamos que la mayoría de los casos se encuentran entre 7 – 9 % de HbA1c (60%), coincidiendo con Camacho-Saavedra, L., & Soberón-Requena, M. (2001) donde ellos observaron una reducción de 9 a 7,9%.

Al evaluar en el primer control, el tipo de esquema y la modificación de la hemoglobina glicosilada, los pacientes que utilizaban Monoterapia, metformina o Glibenclamida los mayores porcentajes se encontraban entre 9 - 10% de HbA1c (27%), en el segundo control luego de la intervención, los que continúan con monoterapia y que se incrementó la dosis, el 50% se encuentra entre 7 – 8% de HbA1c. notándose una reducción. Pacientes que usaban esquema combinado también tenían niveles entre 9 – 10% de HbA1c (24%), en su primer control también hubo un grupo importante con niveles entre 8 – 9% (21%). En el segundo control, en el esquema combinado se puede observar que el mayor porcentaje se encuentra entre 7 – 8% de HbA1c. (33%) lo que también muestra una reducción comparada, semejante a estudios como Bruce S., Park J., Fiedorek F., & Howlett H. (2002). donde encuentran HbA1c de 7% para el esquema combinado, 7.4% para la glibenclamida, y 7.1% para la metformina.

En la modificación de la Hemoglobina Glicosilada según el esquema de tratamiento entre el primer y segundo control (pre y post intervención) se obtiene que la reducción media es de 1.8% de HbA1c en el grupo de monoterapia y los que utilizaron el esquema combinado obtuvieron una reducción media de 0.9% de HbA1c, que difiere con nuestros antecedentes. donde evidencian una reducción de 0.8 % en la monoterapia y 1.3 en la Terapia combinada. González Ortiz, M., & Martínez-Abundis (2004)

Aunque en ambos esquemas se logró reducción significativa de la hemoglobina glicosilada en 14 pacientes, solo en 4 se logró la meta de 7% estipulada por el MINSA de nuestro país (Valdivia, 2016); así mismo no se pudo determinar cuál de los esquemas terapéuticos fue más efectivo en el control de la diabetes Mellitus tipo 2, en vista que al realizar la prueba de Chi cuadrado se obtuvo un valor  $p=0,28$ , este resultado no permite demostrar que exista una asociación estadísticamente significativa entre las variables del estudio y podría estar relacionado con la cantidad de sujetos que culminaron el estudio, así como también con el tiempo de seguimiento realizado a dichos sujetos.

## Conclusiones

Se determinó mejoría significativa de 14 pacientes entre los esquemas de monoterapia y terapia combinada de los que 4 lograron las cifras de control por debajo de 7%; las medias de mejora porcentual fueron de 1.8% y 1.2% respectivamente, en el segundo control de hemoglobina glicosilada.

El ajuste de dosis más frecuente fue el aumento de la dosis de Metformina (86%) o Glibenclamida (40%) tanto en los grupos de monoterapia (53% y 33%) como de terapia combinada (33% y 7%).

## Referencias bibliográficas

- Camacho-Saavedra, L., & Soberón-Requena, M. (2001). Eficacia de la glibendamide con metformina en el control de la glicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Boletín de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*, 14(3), 148-52.
- Carvajal, C. C. (Diciembre de 2015). Nivel de hemoglobina glicada de pacientes diabéticos del cantón de Pococí, Costa Rica, durante los años 2011 y 2012. *Med. leg. Costa Rica*.
- Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. (2010). *Informe Técnico 012 Glibenclamida y Metformina*. LIMA: MINSA.
- Godoy, F. N. (2001). La terapia Combinada en la Diabetes Mellitus Tipo 2. Criterios y pautas. *Terapeutica*, 270-289.
- González, M., & Martínez-Abundis. (2004). Eficacia y seguridad de la terapia hipoglucemiante oral combinada de glimepirida más metformina en una sola forma farmacéutica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y falla secundaria a monoterapia con glibenclamida. *Revista de investigación clínica ISSN*, 327-333.
- Olmedo-Canchola, V., Enters-Altés, J., Angel-Cruz, R., & Rosas-Heredia, M. (2013). Ensayo clínico para evaluar la efectividad de una combinación fija de glimepirida y metformina en el tratamiento de pacientes con diabetes. *Medicina Interna en Mexico*, 159-163.
- Valdivia, A. V. (2016). *Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el Primer Nivel de atención*. LIMA - PERU: MINSA.