



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

REVISIÓN DEL USO CLÍNICO, EFICACIA Y TOXICIDAD DE LA SITAGLIPTINA EN DIABETES MELLITUS TIPO 2

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2025

Autora: Julia Jaén Berna

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Amelia Ramon López

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han contribuido, de una manera u otra, a la realización del siguiente Trabajo de Fin de Grado.

En primer lugar, agradecer enormemente a mi tutora la Dra. Amelia Ramón López no solo por la orientación y la ayuda, sino por darme la oportunidad que necesitaba y permitirme cerrar esta importante etapa. Muchas gracias por el tiempo y la dedicación que le pones a todo, especialmente a nosotros, los alumnos. Has sido una gran profesora con la que contar.

Además, quiero agradecer a mis compañeras (Araceli, Edwina y Alba) por estos increíbles 5 años, no habría podido llegar hasta aquí si no es por vosotras. A mis amigos de siempre, y a mi amiga y compañera María, que sin saberlo se ha convertido en un apoyo indispensable en estos últimos meses. También, darle las gracias a mi pareja, por ser mi refugio personal al que acudir a diario.

Por último, agradecer a mis padres, a los que espero devolver algún día al menos una parte de todo lo que me dan, todo lo que hacen por mí y lo mucho que me quieren. Siempre me motiváis para que logre todo lo que me propongo hacer, así que gracias por vuestro esfuerzo, dedicación y amor incondicional.

ÍNDICE

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVO.....	16
MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
RESULTADOS.....	19
DISCUSIÓN	25
CONCLUSIÓN	33
BIBLIOGRAFÍA	34



RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad de carácter crónico caracterizada por un aumento de los niveles de glucosa séricos, que se origina por una síntesis insuficiente de insulina, por una resistencia del organismo a esta o por una combinación de ambas. Es altamente prevalente a nivel global, destacando sobre todo su presencia en pacientes de edad avanzada (> 65 años), además de ser sumamente relevante en este grupo etario debido a las complicaciones asociadas.

La sitagliptina es un fármaco antidiabético cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición del receptor dipeptidil-peptidasa-4 (iDPP4), implicado en la regulación de la insulina a través de las incretinas. Se trata de una opción terapéutica en principio atractiva en pacientes de edad avanzada debido a su baja incidencia de efectos adversos como hipoglucemia, efecto adverso típico en los antidiabéticos orales, lo que se relaciona con un posible deterioro cognitivo en este grupo de pacientes.

El principal objetivo de la revisión bibliográfica es el análisis de la eficacia y seguridad del fármaco sitagliptina en pacientes mayores de 65 años con diabetes mellitus tipo 2. Para ello, se realizó una búsqueda en las distintas buscadores y bases de datos del ámbito de las ciencias de la salud (PubMed, Cochrane), y una lectura crítica de los artículos obtenidos, aplicando criterios de inclusión y exclusión para la selección final de los artículos.

Los tres ensayos clínicos analizados demostraron un perfil de eficacia y de seguridad óptimo, suponiendo una opción eficaz y útil a considerar en pacientes de edad avanzada con la presencia de la patología. A pesar de los resultados favorables obtenidos, se recalca la necesidad de un mayor número de estudios para su confirmación.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica que se caracteriza por la presencia de niveles elevados de glucosa a nivel sérico (hiperglucemia)^[1]. A su vez, esta condición puede desencadenar con el paso del tiempo a la producción de daños graves en el organismo, incluyendo afectaciones en sistemas y órganos como el corazón, nervios o vasos sanguíneos entre otras complicaciones^[2]. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) es una enfermedad de alta prevalencia a nivel global, que puede ser clasificada en tres tipos principales: diabetes mellitus tipo 1, tipo 2 y gestacional.

1. Diabetes Mellitus Tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), también conocida como diabetes no insulino dependiente o diabetes de inicio en la edad adulta^[1], se trata de una enfermedad compleja en cuya fisiopatología se combinan varias alteraciones que finalmente generan el estado de hiperglucemia^[3]. Es originada debido a una síntesis de niveles insuficientes de insulina^[1] (hormona encargada de la regulación de glucosa en sangre^[2] secretada por las células beta pancreáticas^[3]), por una resistencia del propio organismo a la misma^[1], o por una combinación de ambos mecanismos^[3].

1.1. Origen y factores de riesgo

Aunque las causas de la aparición de la diabetes mellitus tipo 2 no están del todo establecidas^[3], se ha observado una estrecha relación entre su desarrollo y la presencia de factores de riesgo como el sobrepeso u obesidad, así como el sedentarismo o inactividad física.

Asimismo, cabe destacar la existencia de otros factores que también influyen, como la edad avanzada, pertenencia a determinados grupos étnicos (sud asiáticos, afrocaribeños, hispánicos), presencia de enfermedades

cardiovasculares y sus factores de riesgo, y antecedentes de diabetes gestacional^[5].

Por último, a pesar de que se ha evidenciado que los factores de riesgo como el estilo de vida (nivel de actividad física) y el exceso de peso corporal parecen ser los factores patogénicos desencadenantes^[5], el componente genético o presencia de familiares de primer grado con la enfermedad^[6] también interviene en cierta medida^[6].

1.2. Signos y síntomas

Los síntomas de la diabetes tipo 1 y tipo 2 resultan similares, a diferencia de que esta última forma puede cursar al inicio con una sintomatología leve^[3], menos marcada^[1] o incluso ausente debido a la lentitud con la que empeora la hiperglucemia^[5]. En consecuencia, esto genera un frecuente diagnóstico tardío, de incluso años, que se produce una vez ya se manifiestan de forma evidente las complicaciones en el paciente^[2].

Signos	Síntomas
<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida involuntaria de peso • Signos de deterioro metabólico agudo (signos de deshidratación grave, respiración de Kussmaul, vómitos, alteración del nivel de conciencia) • Signos clínicos de complicaciones crónicas (accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria aguda, pie diabético, enfermedad renal, pérdida de visión) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensación constante de sed y hambre • Visión borrosa • Sensación de falta de energía o fatiga • Necesidad constante de orinar y micción frecuente • Hormigueo, dolor o entumecimiento en las manos o en los pies • Cortes o moretones que tardan en sanar

Tabla 1. Resumen de signos y síntomas presentes en DM2^[1,3,5,7]

1.3. Prevalencia de la enfermedad

La diabetes mellitus se considera una enfermedad de proporciones epidémicas^[6], con una alta carga emocional para los pacientes y su entorno, y elevado impacto económico para los sistemas sanitarios a nivel internacional^[4]. Se trata de una afección que presenta una alta prevalencia, una notable tasa de mortalidad y una gran proporción de pacientes no diagnosticados que presentan la enfermedad^[4].

En las últimas tres décadas, su prevalencia se ha incrementado de manera considerable^[1] y se prevé un incremento aún superior para los próximos años. Tanto es así, que en 2024 la Federación Internacional de Diabetes (FID) ha llegado a estimar un total de 589 millones de personas adultas (20-79 años) que a nivel global padecen la enfermedad, siendo los países o territorios con mayor prevalencia China, India, Estados Unidos y Pakistán^[4]. En el caso de España, el número de personas con diabetes ha escalado encontrándose actualmente como el segundo país de Europa con mayor prevalencia^[8].

Con respecto a la variación de la prevalencia en función de distintos aspectos, se ha observado una mayor proporción de personas de edad avanzada afectadas por la patología. Asimismo, no existen diferencias significativas entre hombre y mujeres, mientras que se ha podido evidenciar un mayor número de casos en el entorno urbano comparado con el entorno rural^[4].

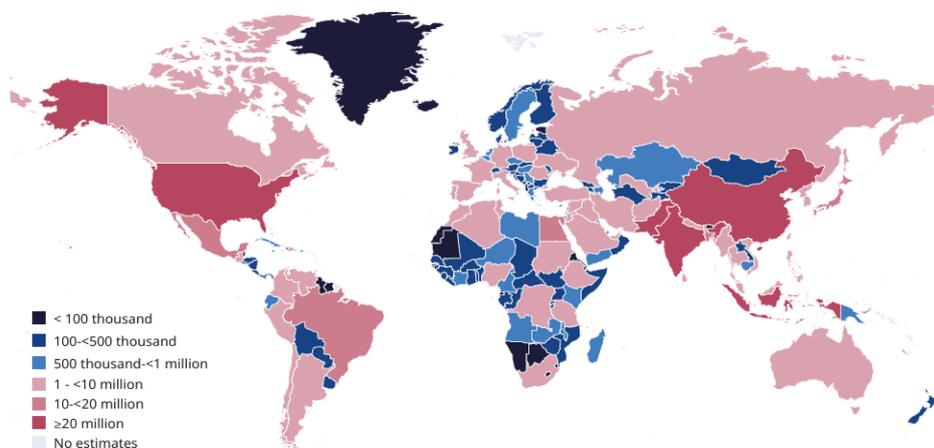


Figura 1. Distribución geográfica de los casos de diabetes en adultos (20-79 años) en 2024^[4]

En el caso de la diabetes mellitus tipo 2 representa la forma más frecuente de la enfermedad abarcando el 90-95% de los casos a nivel mundial^[4,1]. Aunque tradicionalmente se ha manifestado en población adulta, en los últimos años el panorama ha cambiado mostrando una mayor presencia de esta forma en adultos menores de 40 años^[4], en personas jóvenes y/o población infantil^[2].

El incremento en el número de casos para el tipo 2 puede estar impulsado por el envejecimiento de la población, el desarrollo económico y la creciente urbanización que inducen a una mayor exposición de la población a los factores de riesgo conocidos. Este hecho, sumado a una mayor detección precoz y presencia de tratamientos eficaces alargan la esperanza de vida de los pacientes, contribuyendo por tanto al aumento en la prevalencia^[4].

1.3.1. Prevalencia en pacientes de edad avanzada

En concordancia con lo anteriormente comentado, el aumento en la esperanza de vida asociado al envejecimiento de la sociedad conlleva a una mayor prevalencia de diabetes mellitus, lo cual, a largo plazo generará a un incremento en el número de pacientes de edad avanzada (> 60-65 años) afectados por la enfermedad^[4].

Actualmente, según la FID los pacientes de edad avanzada con diabetes mellitus representan la franja de edad con mayor prevalencia en la enfermedad. El número de personas diagnosticadas con edades entre 65-99 años en 2024 alcanzó los 158,3 millones, y se prevé un aumento significativo en los próximos años^[4].

La diabetes mellitus tipo 2 en pacientes de edad avanzada supone un importante problema de salud pública^[9], no solo por la alta prevalencia en este periodo vital^[4], sino porque los pacientes suelen tener mayores tasas de morbilidad y mortalidad que poblaciones del mismo grupo etario sin la patología^[10], un mayor riesgo de sufrir complicaciones (demencia, neuropatía periférica, etc.)^[4,11], y carecen a menudo de síntomas típicos de hipoglucemia pudiendo estar

dosificados ineficazmente con el consecuente empeoramiento del deterioro cognitivo^[9].

1.4. Tratamiento.

El manejo de la DM2 se basa en un conjunto de intervenciones que se pueden agrupar clasificándose en tratamiento no farmacológico (alimentación, actividad física, educación terapéutica), y tratamiento farmacológico. Ambas estrategias resultan esenciales para lograr un control óptimo de la enfermedad, además de evitar y/o reducir el desarrollo de complicaciones agudas y crónicas a largo plazo^[12].

1.4.1. Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico, basado en cambios en el estilo de vida y adopción de hábitos saludables, constituye una herramienta eficaz para el control adecuado de la enfermedad y prevención de las complicaciones asociadas^[1]. Además, a consecuencia de la estrecha relación entre su aparición y los factores de riesgo mencionados previamente, en muchas ocasiones las medidas no farmacológicas resultan también útiles para la prevención o el retraso de la aparición de la DM2^[2].

Medidas no farmacológicas para el tratamiento de DM2
Adoptar una dieta sana y equilibrada evitando el consumo en exceso de azúcar y grasas saturadas
Se recomienda llevar una actividad física regular de al menos 150 minutos a la semana de una actividad física aeróbica de intensidad moderada
Alcanzar y mantener un peso corporal adecuado
Evitar el consumo de alcohol y tabaco

Tabla 2. Resumen del tratamiento no farmacológico^[1,2,5]

1.4.2. Tratamiento farmacológico

En lo que respecta al abordaje farmacológico, los fármacos de elección son los antidiabéticos no insulínicos o antidiabéticos orales, que pueden clasificarse según su mecanismo de acción en las siguientes clases:^[12]

- **Fármacos estimuladores de la secreción de insulina.** Destacan las sulfonilureas, secretagogos de acción rápida (glinidas), inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (iDPP4), agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1), y agonistas duales del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1) y polipéptido inhibidor gástrico (GIP) (arGLP1/GIP).
- **Fármacos que reducen la resistencia a la insulina.** Forman parte las biguanidas y las tiazolidindionas o glitazonas.
- **Fármacos que reducen o enlentecen la absorción de la glucosa.** Pertenecen los inhibidores de las α -glucosidasas.
- **Fármacos que inhiben la reabsorción de glucosa a nivel renal.** Se encuentran los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2).

Además de los tratamientos existentes por vía oral, se puede recurrir a un tratamiento sustitutivo basado en la administración por vía parenteral de insulina exógena humana o de sus análogos. Esta estrategia conocida como insulino terapia, está destinada a complementar el déficit de insulina, y en muchas ocasiones, la adición de este fármaco combinado con antidiabéticos orales se emplea para conseguir un control glucémico óptimo en aquellos pacientes con control insuficiente^[12].

Tratamiento farmacológico de DM2		
F que estimulan la secreción de insulina	Sulfonilureas	Clorpropamida, glibenclamida, glicazida, glimepirida, glipizida
	Secretagogos de acción rápida (Glinidas)	Repaglinida, nateglinida

	iDPP4		Sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina
	arGLP1		Exenatida, lixisenatida, liraglutida, semaglutida, dulaglutida
	arGLP1/GIP		Tirzepatida
F que reducen (↓) la resistencia a insulina	Biguanidas		Metformina
	Tiazolidindionas o glitazonas		Pioglitazona, rosiglitazona
F que enlentecen o reducen (↓) la absorción de Glu	Inhibidores de las alfa-glucosidasas		Acarbosa, miglitol
F que inhiben la reabsorción de Glu a nivel renal	iSGLT2		Dapaglifozina, empaglifozina, canaglifozina, ertuglifozina
Insulina	Monofásica	Acción rápida	Insulina regular, insulina Aspart, insulina Lispro, insulina Glulisina
		Acción intermedia	Insulina NPH, insulina Lispro protamina
		Acción lenta o ultra lenta	Insulina Glargina, insulina Detemir
	Bifásica		Insulina regular : i. NPH (30:70) (%), i. Aspart : i. Aspart protamina (30:70) (%), i. Lispro : i.NPL (25:75) (%), i. Lispro : i.NPL (50:50) (%)

Tabla 3. Resumen del tratamiento farmacológico para la DM2 [12,13]. F: fármacos; Glu: Glucosa

1.4.3. Tratamiento habitual

El abordaje terapéutico debe iniciarse una vez confirmado el diagnóstico de DM2^[14]. La elección de la medicación precisará un enfoque individualizado para cada paciente, donde se considerarán los objetivos de control, las preferencias del tratamiento, las características clínicas, y los posibles beneficios y riesgos de cada grupo farmacológico^[12,14].

Actualmente, según las guías clínicas y algoritmos de tratamiento como los publicados por la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)^[14,15] y la Fundación RedGDPS^[16], la elección del tratamiento

farmacológico principal se basará en primera estancia en la posible presencia de condicionantes clínicos.

En ausencia de condicionantes clínicos, la metformina se establece como el fármaco de primera elección^[15,16]. Asimismo, debido a que la DM2 se considera una enfermedad crónica y progresiva, es frecuente la adición de otro antidiabético no insulínico (previa evaluación de los niveles de HbA1c) con el objetivo de optimizar el control glucémico en pacientes insuficientemente controlados^[12,15,16].

Sin embargo, en presencia de condicionantes clínicos (enfermedad cardiovascular (ECV), insuficiencia cardíaca (IC), enfermedad renal crónica (ERC), accidente cerebrovascular (ACV), obesidad, enfermedad hepática no metabólica, fragilidad, etc. ^[12,14]) este prevalece sobre la elección de medicación según los niveles de HbA1c. El fármaco de elección es aquel estudiado para cada condicionante^[15,16].

Finalmente, en todos los casos deben realizarse controles periódicos cada 3 o 6 meses de los niveles de HbA1c para la reevaluación individualizada del tratamiento^[15,16]. El uso de HbA1c como parámetro para el control glucémico, además de su función diagnóstica^[5], se justifica por su correlación con la aparición de complicaciones micro y macrovasculares, así como la aportación de información sobre el grado de control del paciente en los 2 o 3 meses previos^[13].

1.4.3.1. Tratamiento en pacientes de edad avanzada

Los objetivos del abordaje terapéutico para pacientes de edad avanzada con DM2 no difieren en gran medida de aquellos establecidos para pacientes jóvenes^[11]. No obstante, se considera que la toma de decisiones en el manejo terapéutico puede representar un desafío, ya que con frecuencia está condicionada por la presencia de comorbilidades (hipertensión, aterosclerosis, hiperlipidemia, deterioro de la función renal, cardiovascular y cognitiva, y

disminución de masa ósea), medicación asociada para tratar los problemas de salud y otros factores clínicos^[9,11,17].

Entre las opciones farmacológicas disponibles, se recomienda evitar el empleo de fármacos con un mayor riesgo de inducir hipoglucemia, puesto que existe una mayor susceptibilidad de los pacientes a esta condición, y a sus efectos adversos asociados^[9]. Asimismo, es una condición especialmente importante en este grupo etario ya que se ha observado una correlación entre el estado hipoglucémico y el empeoramiento del deterioro cognitivo o desarrollo de demencia^[9,10].

Bajo riesgo de provocar hipoglucemias	Alto riesgo de provocar hipoglucemias
Metformina	Sulfonilureas
iDPP4	Glinidas
Inh α gluco	Insulina
Pioglitazona	
iSGLT2	
arGLP1	
arGLP1/GIP	

Tabla 4. Clasificación de los antidiabéticos de acuerdo con su riesgo de provocar hipoglucemia^[12]

Dentro de los antidiabéticos orales, el fármaco metformina está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave^[11,17], en cambio, las sulfonilureas se consideran no recomendadas debido a su alto riesgo de desencadenar hipoglucemia^[9]. En contraste, fármacos como la sitagliptina se presentan como una opción beneficiosa y útil a considerar, gracias a su mecanismo de acción resultan eficaces, bien tolerados en individuos con función renal comprometida, además de presentar un bajo riesgo de inducir hipoglucemia en pacientes de edad avanzada^[9,17].

Por tanto, el tratamiento en pacientes de la tercera edad consistirá en una combinación de intervenciones no farmacológicas como la dieta y la actividad física, ambas introducidas de manera gradual, y el abordaje farmacológico adaptado adecuadamente a los factores relacionados con el envejecimiento^[11].

2. Sitagliptina

La sitagliptina es un antidiabético oral aprobado por la FDA en el año 2006 que pertenece a la familia de los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4 (iDPP4)^[18]. Puede administrarse en monoterapia o en terapia combinada junto con otros fármacos (sulfonilureas, metformina, tiazolidindionas, insulina), y está indicado principalmente para el tratamiento de la DM2 en pacientes con un control glucémico insuficiente mediante dieta y ejercicio^[19].

Otros sinónimos por los que se reconoce al fármaco son el código asignado durante el desarrollo (MK-0431), nombres comerciales (Januvia[®], Xelevia[®], Ristaben[®]), por su fórmula empírica C₁₆H₁₅F₆N₅O, u otros (fosfato de sitagliptina, ((2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorophenil)butan-2-amina), etc.)^[20].



Figura 2. Estructura química de la sitagliptina^[21]

2.1. Mecanismo de acción

El mecanismo de acción se basa en la inhibición específica y reversible de la enzima iDPP4, la cual se encarga de la degradación endógena de las incretinas (GLP1 y GIP). Las incretinas son hormonas que se encuentran implicadas en la regulación fisiológica de la glucemia, y son producidas además de liberadas en el intestino de manera continua, aunque en una mayor proporción en presencia de alimentos^[12,19].

La generación de estas hormonas va a estimular la liberación de insulina e inhibir la secreción de glucagón de manera glucosa-dependiente por parte del páncreas, lo que generará la reducción de la glucosa sérica que, al disminuir,

también provoca la reducción de la liberación de insulina, evitándose la inducción de una hipoglucemia significativa.

El problema de las incretinas a nivel intestinal es que se encuentran limitadas por la rápida hidrólisis por parte de la iDPP4. Es por ello por lo que se administran inhibidores de iDPP4 (sitagliptina), que van a bloquear de manera selectiva la enzima consiguiendo que la duración de la actividad de las incretinas sea más duradera al evitar la degradación.

2.2. Farmacocinética

En relación con el proceso de absorción, la sitagliptina presenta una absorción rápida que no varía por la ingesta de alimentos. Su biodisponibilidad absoluta es del 87%, alcanzándose la concentración máxima entre 1 y 4 horas después de la administración de la dosis. Los efectos inhibitorios asociados sobre la iDPP4 se prolongan por encima de las 4 horas^[18,19,20].

Respecto a la distribución, presenta un volumen de distribución de 198 litros y una baja unión a proteínas plasmáticas (38%). Por otro lado, presenta un metabolismo hepático escaso (16%) y mediado por las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C8. Asimismo, no inhibe las principales isoenzimas del citocromo CYP450, ni induce CYP1A2 y CYP3A4.

En cuanto a la eliminación se produce principalmente por vía renal de manera inalterada en un 79%, presenta un aclaramiento renal de 350 mL/minuto y una vida media de entre 10 y 12 horas, siendo eliminada por completo a los 7 días.

2.3. Efectos adversos

En cuanto al perfil de seguridad, la sitagliptina se considera segura y bien tolerada, aunque en ocasiones se han reportado reacciones adversas graves como pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad, además de hipoglucemia en combinación con otros fármacos (sulfonilureas, insulina). Las reacciones adversas más frecuentes son cefalea e hipoglucemia, mientras que las reacciones adversas poco frecuentes son mareo, estreñimiento y prurito^[18,19,22].

OBJETIVO

El objetivo del presente Trabajo de Fin de Grado es la realización de una revisión sobre la eficacia, así como la seguridad del fármaco sitagliptina en pacientes mayores de 65 años con diabetes mellitus tipo 2.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

Se trató de un estudio de tipo descriptivo y análisis crítico de los ensayos clínicos obtenidos mediante un proceso de revisión.

FUENTE DE OBTENCIÓN DE DATOS

La fuente de obtención de datos fue secundaria, la información utilizada se adquirió por medio de una consulta directa a través de Internet, en la base de datos bibliográfica del campo de las ciencias de la salud MEDLINE (vía PubMed).

TRATAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

Para definir las palabras clave de la búsqueda en primer lugar se planteó el esquema PIR (Población, Intervención, Resultados). Tras ello, se consultó su correspondencia en descriptores o términos de salud mediante la base de datos DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud). Finalmente, se consultó el *Thesaurus* desarrollado por la *U.S. National Library of Medicine* para obtener los Medical Subject Heading (MeSH).

Los términos considerados adecuados usados fueron «Diabetes Mellitus», «Sitagliptin Phosphate», «Treatment Outcome», «Toxicity». Estos términos junto con sus términos alternativos fueron unidos gracias a conectores booleanos conformando la ecuación de búsqueda adjuntada. Se estableció que los términos apareciesen como descriptores o como texto formando parte del título y/o del resumen.

(Diabetes Mellitus[MeSH Terms] OR Diabetes Mellitus[Title/Abstract]) AND (Sitagliptin Phosphate[MeSH Terms] OR Sitagliptin Phosphate[Title/Abstract] OR Sitagliptin[Title/Abstract] OR MK 0431[Title/Abstract]) AND (Treatment Outcome[MeSH Terms] OR Efficacy[Title/Abstract] OR Treatment Outcome[Title/Abstract] OR Clinical Effectiveness[Title/Abstract] OR Patient Relevant Outcome*[Title/Abstract] OR Toxicity[Title/Abstract])

Tras ello, se aplicó los filtros «Clinical Trial», «Humans», «Aged: 65+ years» para acotar y centrar la búsqueda realizada.

Para la segunda base de datos (Cochrane), se optó por un tipo de búsqueda a partir de términos MeSH, empleando los términos considerados adecuados en la base de datos previa («Diabetes Mellitus», «Sitagliptin Phosphate», «Treatment Outcome», «Toxicity»). Las diferencias con respecto a la anterior base de datos fueron la adición del término «Aged» debido a la inexistencia de filtros que permitan separar los resultados por franjas de edad, y la adición del término «Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions». Este último se empleó para adicionar a la búsqueda un término relacionado con la seguridad del fármaco estudiado, ya que «Toxicity» no se encuentra registrado como término MeSH. Todos ellos fueron combinados mediante conectores booleanos generando la segunda ecuación de búsqueda adjuntada a continuación.

Sitagliptin Phosphate AND Diabetes Mellitus AND (Treatment Outcome OR Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions) AND Aged

Una vez obtenidos los primeros resultados de la búsqueda, se aplicó el filtro «Source Embase» para filtrar los resultados por la fuente original de registro y limitarlos a los provenientes de esa fuente. No se seleccionó el filtro «Source Pubmed» debido a que se consultó en primer lugar el buscador Pubmed.

Las búsquedas se realizaron en marzo de 2025 y se completaron con la lectura y análisis del listado bibliográfico de los artículos que fueron seleccionados.

SELECCIÓN FINAL DE LOS ARTÍCULOS

Para el estudio se consideró el uso de los artículos que cumplían con los criterios de inclusión fijados:

- Artículos publicados en revistas de elevado prestigio con revisión por pares.
- Artículos que tuvieran el mismo objetivo que el Trabajo de Fin de Grado.
- Artículos realizados en pacientes mayores de 65 años.

En cambio, se excluyeron aquellos que cumplían los criterios de exclusión siguientes:

- Artículos donde se administró la sitagliptina en otra enfermedad que no fue diabetes tipo 2.
- Artículos donde se administró la sitagliptina en combinación con otros fármacos.
- Artículos donde no se medía la eficacia y/o la toxicidad de la sitagliptina.
- Artículos que no tuvieran acceso al texto completo.

RESULTADOS

Al aplicar los criterios de búsqueda descritos se consiguieron recuperar un total de 261 referencias, perteneciendo 201 artículos a MEDLINE y 60 artículos a Cochrane. Del total obtenido, se excluyeron 56 artículos ya que se encontraban duplicados en ambas bases de datos.

En el siguiente paso, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión mencionados. En una primera revisión, basándose en una lectura los *abstracts*, se excluyeron 197 artículos cuyos motivos de rechazo fueron que 41 de ellos no se trataban de ensayos clínicos o comparativos y 156 artículos no terminaban de adecuarse al tema de estudio establecido.

Tras ello, se revisaron los 8 artículos restantes en profundidad descartándose 5 artículos por incapacidad de acceder al texto completo para su lectura. Se aceptaron finalmente 3 artículos para llevar a cabo la revisión.

A continuación, se adjunta un diagrama de flujo (Figura 3) que evidencia de forma esquematizada los pasos realizados hasta la obtención de los artículos en última instancia utilizados. Asimismo, se proporciona una tabla (Tabla 5) que muestra el diseño y los resultados de los estudios seleccionados.

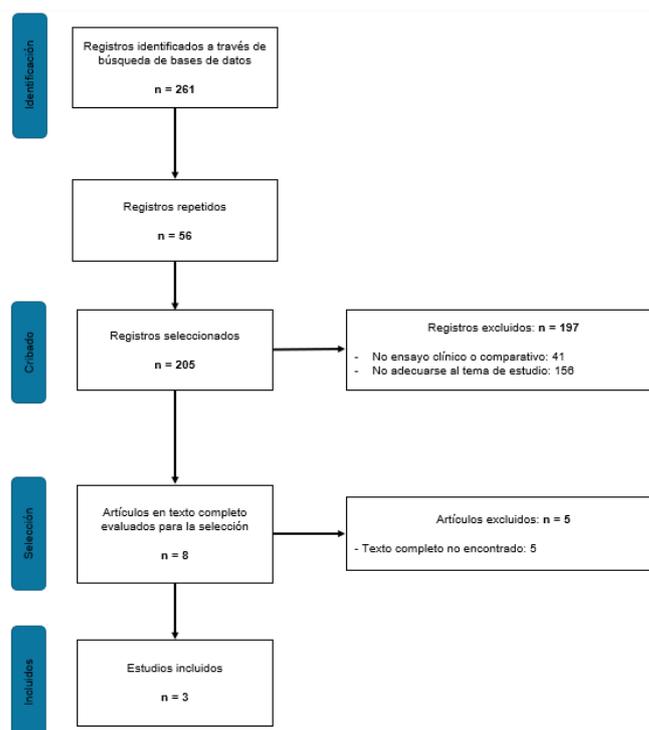


Figura 3. Diagrama de flujo. Identificación y selección de estudios

Autor	Año	País	Población (edad, peso, IMC, sexo)	Seguimiento	Objetivo	Resultados
Mototsugu Nagao ^[10]	2023	Japón	Grupo intervención (sitagliptina)	12 meses	Evaluación de la eficacia y seguridad del tratamiento con sitagliptina en pacientes mayores con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y control glucémico moderado	<p style="text-align: center;"><u>Eficacia</u></p> <p>La proporción de individuos que alcanzaron el objetivo terapéutico (HbA1c < 7,4%) al final del estudio fueron el 64,8% (grupo sitagliptina) y 53,8% (grupo control). La disminución de los niveles de FPG respecto a los valores basales solo fue significativa para el grupo sitagliptina, mientras que la reducción de los niveles de HbA1c y GA, fue significativa y similar en ambos grupos.</p> <p>No hubo diferencias relevantes en el cambio de peso corporal e IMC en ambos grupos. Únicamente en el grupo sitagliptina se produjo un aumento de los niveles de creatinina sérica y cistatina C y una disminución significativa logarítmica del CAcu.</p> <p style="text-align: center;"><u>Seguridad</u></p> <p>La incidencia de efectos adversos resultó similar y no difirió entre grupos. Se registraron efectos adversos en 8 (grupo</p>
			70, ± 3,9 años (edad) ND (peso corporal) 24,9 ± 3,5 kg/m ² (IMC) 47/41 (H/M)			
			Grupo control			
71,9 ± 4,4 años (edad) ND (peso corporal) 24,7 ± 3,9 kg/m ² (IMC) 45/43 (H/M)						

						<p>sitagliptina, n = 84) y 5 (grupo control, n = 74) individuos. Se notificó un caso de hipoglucemia en cada grupo.</p> <p>No hubo diferencias entre grupos en los efectos adversos de laboratorio. Se notificaron casos de disminución de plaquetas (considerados no severos) solo en el grupo sitagliptina.</p>
Paul Hartley ^[9]	2015	ND	Grupo intervención (sitagliptina)	30 semanas	Evaluación de la eficacia y tolerabilidad de sitagliptina en comparación con glimepirida en pacientes de edad avanzada con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y un control glucémico inadecuado con dieta y ejercicio únicamente	<p><u>Eficacia</u></p> <p>La variación en la semana 30 con respecto a los valores basales de HbA1c para la PP fue de -0,32% (grupo sitagliptina) y -0,51% (grupo glimepirida), con una diferencia entre ambos grupos de 0,19%. Declarándose la no inferioridad de la sitagliptina frente a la glimepirida. El cambio en la FPG al final del estudio en la PP fue de -14,5 mg/dL (grupo sitagliptina) y -21,2 mg/dL (grupo glimepirida), diferencia entre grupos de 6,7 mg/dL. El porcentaje de pacientes al final del estudio con valores de HbA1c <7,5% fue del 61,9% (grupo sitagliptina) y 64,9% (grupo glimepirida).</p>
			<p>70,6 ± 4,8 años (edad)</p> <p>76,9 ± 15,1 kg (peso corporal)</p> <p>29,7 ± 4,0 kg/m² (IMC)</p> <p>93/104 (H/M)</p>			
			Grupo intervención (glimepirida)			
			<p>70,8 ± 4,9 años (edad)</p> <p>75,3 ± 16,3 kg (peso corporal)</p> <p>29,7 ± 5,1 kg/m² (IMC)</p> <p>77/114 (H/M)</p>			

						<p style="text-align: center;"><u>Seguridad</u></p> <p>La incidencia de eventos adversos, así como eventos adversos considerados graves fue similar en ambos grupos. No se detectaron casos de hepatitis. Se notificaron uno o más eventos adversos de hipoglucemia (sintomática o asintomática) en 18 pacientes de los cuales 3 pertenecían al grupo sitagliptina y 15 al grupo glimepirida.</p> <p>El cambio en el peso corporal respecto al valor basal fue de 0,4 kg (grupo sitagliptina) y 1,1 kg (grupo glimepirida), con una diferencia de -0,7 kg entre grupos.</p>
Nir Barzilaj ^[176]	2011	Estados Unidos	Grupo intervención (sitagliptina)	24 semanas	Evaluación de la monoterapia con sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 de ≥ 65 años	<p style="text-align: center;"><u>Eficacia</u></p> <p>Se observó una reducción significativa (-0,7%) de los niveles de HbA1c en el grupo sitagliptina frente al grupo placebo. La reducción de este parámetro fue general para todos los subgrupos (tratamiento previo, sexo, edad, raza, IMC, aclaramiento de creatinina). En el</p>
			71,6 \pm 6,1 años (edad) 85,8 \pm 16,5 kg (peso corporal) 31,1 \pm 7,2 kg/m ² (IMC) 48/54 (H/M)			
			Grupo control (placebo)			

			<p>72,1 ± 6,0 años (edad) 85,6 ± 16,6 kg (peso corporal) 30,8 ± 5,9 kg/m² (IMC) 49/55 (H/M)</p>		<p>subgrupo de edad la reducción fue de - 0.7% en pacientes < y ≥ 75 años.</p> <p>La variación media de la FPG y GPP (a las 2 horas) del grupo sitagliptina comparado con el grupo placebo fue de 61 mg/dL y 27 mg/dL. Se observaron reducciones significativas de la glucemia media el día 3 y 7 post-aleatorización, lo que sugiere un inicio de acción rápido.</p> <p style="text-align: center;"><u>Seguridad</u></p> <p>El tratamiento con sitagliptina fue bien tolerado. Se notificaron EA clínicos en el 46,1% (grupo sitagliptina) y en el 52,9% (grupo placebo) de los pacientes. De los cuales el 10,8% y el 8,7% fueron considerados como EA relacionados con la medicación. No hubo diferencias significativas en la incidencia de EA clínicos agrupados por sistema-órgano entre los grupos. No se reportaron casos de hipoglucemia.</p> <p>El cambio en el peso corporal respecto al valor basal fue de -1,1 kg (grupo sitagliptina) y -1,7 kg (grupo control), sin</p>
--	--	--	---	--	---

						diferencias significativas entre los grupos.
--	--	--	--	--	--	--

Tabla 5. Resumen del diseño, características y resultados de los artículos seleccionados. ND: no disponible; H: hombres; M: mujeres; HbA1c: hemoglobina glicosilada; FPG: glucosa plasmática en ayunas; GA: albúmina glicosilada; CAcu: cociente albúmina/creatinina urinario; GPP: glucosa postprandial; PP: población por protocolo



DISCUSIÓN

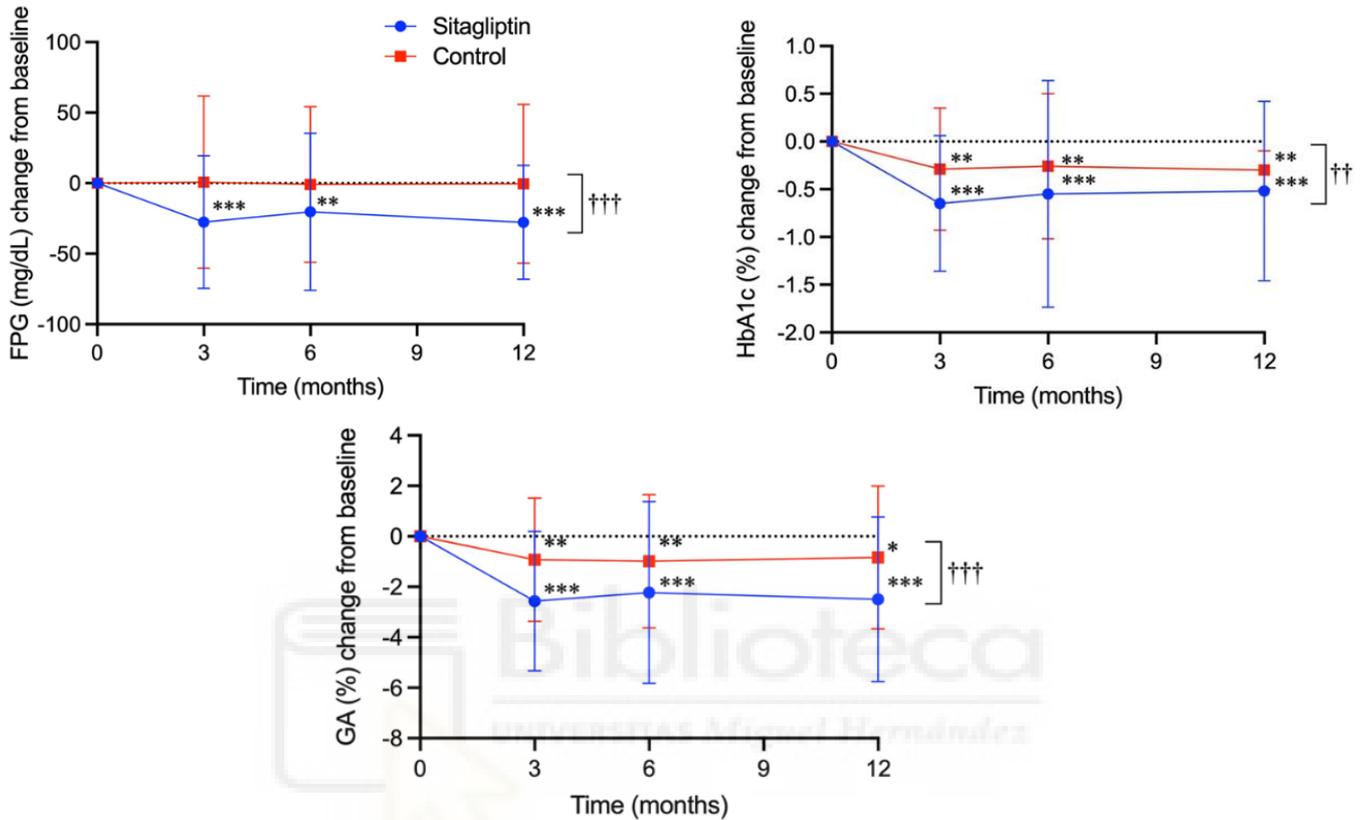
La siguiente discusión cursa con la descripción y análisis de los datos obtenidos en los ensayos clínicos, que centran su estudio en la comparación de la eficacia y la seguridad entre el fármaco sitagliptina con placebo o la comparación de dicho fármaco con otros fármacos antidiabéticos orales.

El primer ensayo analizado es el estudio STREAM^[10] realizado por el autor Mototsugu Nagao y colaboradores. Se trata de un ensayo clínico de una duración total de 12 meses, multicéntrico ya que se realiza en varios hospitales y clínicas situados en Japón, abierto, aleatorizado y controlado, que se realiza en pacientes de edad avanzada con DM2 con niveles glucémicos moderadamente controlados.

En el ensayo se pretendió comparar la administración de sitagliptina en monoterapia o como terapia adicional a otros antidiabéticos orales con individuos sin la administración del fármaco. Todos los individuos se encontraban a su vez bajo intervenciones no farmacológicas (cambios en el estilo de vida) y podían tener una pauta de otros medicamentos para otras enfermedades subyacentes y para DM2 siempre que no se trataran de inhibidores de la iDPP4, agonistas del receptor GLP1 o insulina. Se llevó a cabo un ensayo de eficacia y otro de seguridad, donde se tomaron muestras de los individuos en los meses 3, 6 y 12.

Los resultados obtenidos de eficacia mostraron una reducción significativa comparado con los valores basales de los niveles de glucosa plasmática en ayunas (FGP), únicamente para el grupo de individuos a los que se les pautó sitagliptina (Figura 4). Para otros valores glucémicos relevantes como la albúmina glicosilada (GA) y la hemoglobina glicosilada (HbA1c), que permite conocer el control glucémico en el paciente en los dos o tres meses anteriores, se produjo una disminución significativa en comparación con los valores de inicio

del estudio para ambos grupos, aunque la mejoría fue más marcada para el grupo con sitagliptina (Figura 5 y 6).



Figuras 4, 5 y 6. Gráficas comparativas que muestran la reducción en los parámetros glucémicos (glucosa plasmática en ayunas (FPG), hemoglobina glicosilada (HbA1c), albúmina glicosilada (GA)) a lo largo del seguimiento del estudio para el grupo con sitagliptina (línea azul) y grupo control (línea roja). El valor de los parámetros al inicio del estudio (valor basal) viene representado por la línea horizontal de puntos. La desviación estándar de los datos viene recogida en el eje vertical, el seguimiento del estudio o tiempo de realización se recoge en el eje horizontal. Se utilizaron asteriscos para indicar la significación estadística frente a los valores basales en cada grupo en la prueba t pareada (* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$); Se utilizaron cruces para indicar la significación estadística frente al grupo control en el análisis de modelos mixtos († $P < 0,05$; †† $P < 0,01$; ††† $P < 0,001$)

El objetivo del estudio, basado en alcanzar niveles HbA1c inferiores al 7,4%, fue logrado al finalizar el ensayo (mes 12) por el 64,8% de los participantes pertenecientes al grupo con sitagliptina frente al 53,8% de los individuos pautados con control. Asimismo, se observó una tendencia similar para los periodos previos de seguimiento dentro del estudio. Esta diferencia sugiere una mayor eficacia del tratamiento con sitagliptina a la hora de alcanzar el objetivo glucémico al final del seguimiento.

Por otro lado, los resultados secundarios evidenciaron que la modificación en el peso corporal e IMC en el grupo tratado con sitagliptina y grupo control no difirieron entre sí. Aunque sí se obtuvo únicamente un aumento significativo en la cistatina C y creatinina sérica para el grupo en tratamiento con dicho fármaco, además de una reducción considerada significativa del valor del cociente urinario entre la albúmina y la creatinina. Se trata de parámetros que, considerados de manera conjunta, pueden indicar empeoramiento renal.

Los datos obtenidos de eficacia en este ensayo sugieren en primera instancia que la sitagliptina puede considerarse eficaz, ya sea en monoterapia o como terapia adicional a otros tratamientos en el abordaje de la DM2. No solo se mostró una disminución de los parámetros glucémicos significativamente mayor en el grupo sitagliptina, sino que el porcentaje de individuos que obtuvo el objetivo fue ligeramente superior. Además, se sugiere que se trata de un fármaco bien tolerado un perfil neutro en cuanto al aumento de peso, lo cual es un efecto común en ciertos antidiabéticos orales. Los cambios en los valores renales comentados sugieren en principio la necesidad de vigilancia a nivel renal para observar si se da un empeoramiento en su función.

En cuanto a los resultados del análisis de seguridad, se demostró que el número de eventos adversos fueron similares en los dos grupos, destacando un solo caso de hipoglucemia para cada grupo. Los eventos adversos medidos en el laboratorio también fueron similares, a diferencia de que se observaron casos no severos de disminución en el número de plaquetas en el grupo con sitagliptina. Por tanto, bajo el análisis de la seguridad se puede llegar a plantear que la utilización del fármaco inhibidor de la iDPP4 resulta un tratamiento seguro en pacientes de edad avanzada (> 65 años) debido al bajo riesgo de sufrir estados de hipoglucemia.

Otro ensayo bajo estudio fue el realizado por el autor Paul Hartley y colaboradores^[9]. En cuanto su diseño se trata de un ensayo clínico de 30 semanas de duración, cuya característica principal es su diseño de no

inferioridad con un periodo de tratamiento doble ciego. Además, se realizó en múltiples países (multinacional) y fue aleatorizado, de grupos paralelos, controlado y activo.

Este estudio se centró en evaluar la eficacia y seguridad del fármaco sitagliptina, en contraste con el estudio anterior, mediante la comparación con un fármaco en específico (glimепirida). Los pacientes seleccionados para su realización podían haber recibido medicación antidiabética previa, pero debían pasar por un periodo de lavado seguido de una fase de placebo, con el fin de evitar que los efectos del tratamiento previo influyeran en los resultados y asegurar su correcta adherencia al nuevo esquema de tratamiento.

Las pruebas de eficacia realizadas indicaron que la sitagliptina presenta una eficacia no inferior a la glimepirida. Se observaron reducciones similares en los niveles de HbA1c y glucosa plasmática en ayunas (FPG) en ambos grupos, aunque ligeramente superior en la población por protocolo tratada con glimepirida. Respecto a los valores basales, la diferencia en la reducción de los niveles de HbA1c entre ambos grupos fue del 0,19%, mientras que para los valores de glucosa plasmática en ayunas se evidenció una diferencia de 6,7 mg/dL. Al igual que en el estudio anterior, el tratamiento con sitagliptina logró también reducciones significativas en los valores glucémicos.

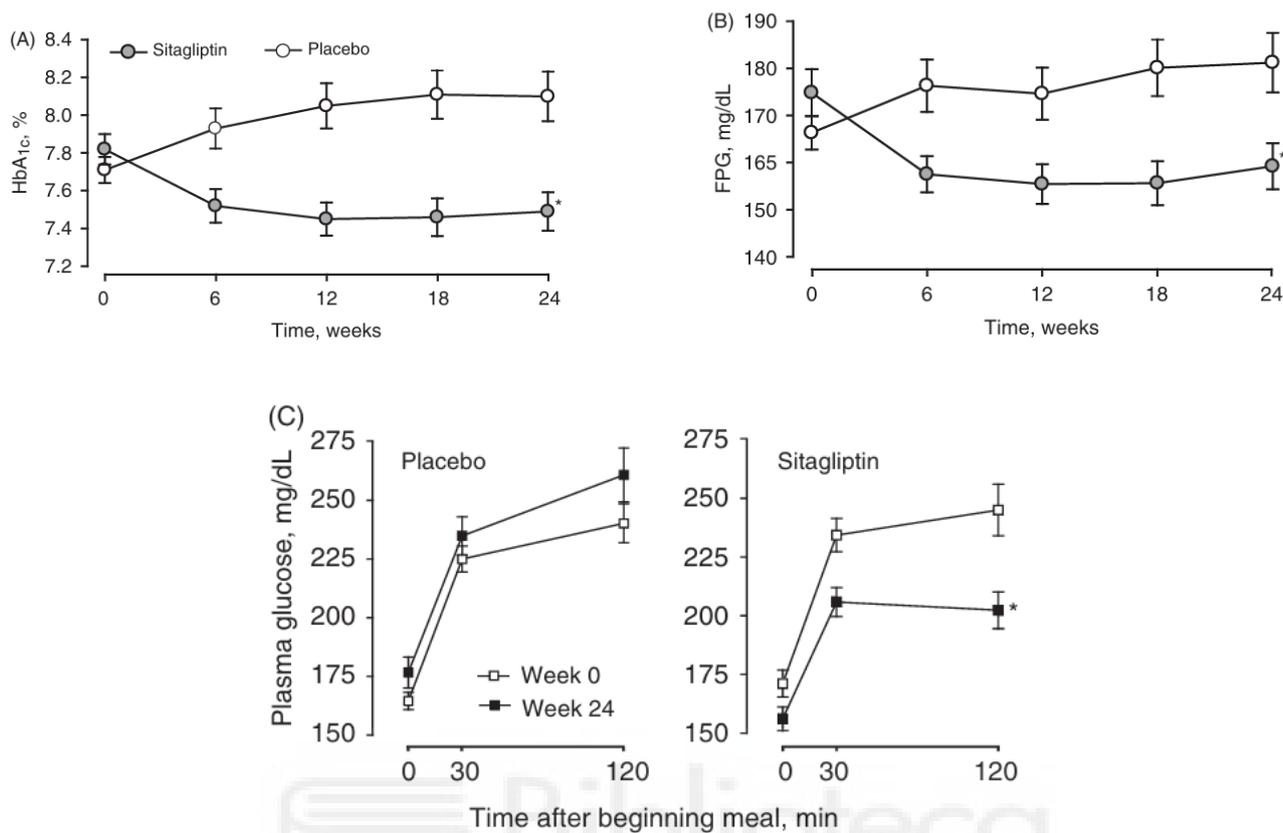
Por otro lado, el porcentaje de pacientes que consiguió concentraciones de HbA1c inferiores al 7,5% mostró una diferencia ligera entre grupos, siendo del 61,9% para el grupo en tratamiento con el inhibidor de iDPP4 y del 64,9% para el grupo tratado con glimepirida. Este resultado concuerda con el obtenido en el estudio STREAM, donde se observó un porcentaje similar de pacientes que alcanzaron un objetivo glucémico parecido ($HbA1c < 7,4\%$), a pesar de que el seguimiento fue considerablemente más prolongado (12 meses frente 30 semanas).

Respecto a los ensayos de seguridad y tolerabilidad, los resultados entre los grupos fueron favorables y similares. No obstante, se observó un número mayor de casos de hipoglucemia en el grupo tratado con el fármaco glimepirida, con 15 casos frente a 3 en el grupo que recibió sitagliptina. Asimismo, el aumento en el peso corporal también fue superior para el grupo glimepirida obteniéndose una diferencia de 0,7 kg entre los grupos. A diferencia del anterior ensayo clínico, no se obtuvieron datos que reflejaran un posible deterioro de la función renal ni disminución en el nivel de plaquetas. Estas observaciones complementan el perfil de seguridad obtenido con el estudio STREAM respaldando el uso de sitagliptina en pacientes mayores de 65 años, por su baja incidencia de hipoglucemias y por su perfil neutro en el peso corporal.

El último estudio analizado en la presente revisión bibliográfica fue desarrollado por el grupo formado por el autor Nir Barzilaj^[17] y varios colaboradores. Se trata de una investigación de una duración total de 24 semanas, realizada en varios centros de Estados Unidos (multicéntrico), aleatorizada, controlada y con doble ciego con placebo.

Tras realizar un periodo de lavado seguido de una fase de placebo, de manera similar al estudio realizado por Paula Hartley, se dividió a la población en un grupo tratado únicamente con sitagliptina y otro tratado con placebo, al cual se le consideró grupo control. A su vez para el análisis de los datos tuvo en cuenta diversos subgrupos (tratamiento previo, sexo, edad, raza, IMC, aclaramiento de creatinina).

Los ensayos de eficacia reflejaron, tal como se evidenció en los anteriores dos estudios, una reducción de la HbA1c de forma general (Figura 7), disminuyendo en hasta un 0,7% en pacientes de edad avanzada (< y \geq 75 años) y una reducción de la glucosa plasmática en ayunas (FGP) (Figura 8) producida tras la administración del antidiabético.



Figuras 7, 8 y 9. Gráficas comparativas de la disminución de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), glucosa plasmática en ayunas (FGP) y nivel de glucosa postprandial a las dos horas de ingestión de alimentos. En el eje vertical se recoge el valor en estudio y en el eje horizontal el tiempo de seguimiento o el tiempo de medición del valor

Además de los parámetros glucémicos evaluados en los estudios previos, este ensayo adiciona el análisis de la reducción de los niveles de glucosa postprandial a las 2 horas (Figura 9) en la población en estudio. Mostrándose unos valores superiores en el grupo sitagliptina (61 mg/dL) en comparación con el grupo placebo (27 mg/dL). Lo que permite completar el perfil de eficacia del antidiabético discutido a lo largo de este apartado.

No obstante, los ensayos de seguridad desarrollados sirvieron aún más para evidenciar la seguridad de la sitagliptina ya que se registraron valores similares en la incidencia de eventos adversos relacionados con la medicación en ambos grupos, además de no haber diferencias significativas en su incidencia

clasificadas por sistema-órgano. A diferencia de los estudios previamente explicados no se registró un empeoramiento renal ni disminución del nivel de plaquetas, tampoco se reportaron casos de hipoglucemia, lo que podría indicar el bajo riesgo discutido que presenta este fármaco de producción de valores de glucosa bajos en sangre y de otros parámetros comentados que pueden ser clasificados como posibles episodios puntuales. Sin embargo, si se pudo evidenciar el cambio de peso asociado a la toma de antidiabéticos orales, siendo no significativa la diferencia entre ambos grupos, lo que refuerza la idea de tratarse de un fármaco de perfil neutro o cambio mínimo en el peso corporal.

Por tanto, tras el análisis de los tres estudios presentados, a nivel global se podría afirmar que, a pesar de las diferencias en cuanto al diseño, todos coinciden en la demostración de la eficacia del fármaco sitagliptina como tratamiento para sujetos de edad avanzada con DM2. Esto se debe a sus disminuciones de los valores de HbA1c, FGP y niveles de glucosa postprandial. Este hecho sumado a la buena tolerancia y perfil de seguridad manifestados en los tres estudios muestra una ventaja con respecto a otros antidiabéticos al generar cambios menores en el peso corporal y no producir o producir de manera reducida estados hipoglucémicos, aspecto especialmente importante en el grupo etario por su asociación al riesgo de sufrir demencia y deterioro cognitivo. Estos hallazgos resaltarían con mayor fuerza la consideración de la sitagliptina como una opción viable y eficaz a utilizar en individuos de edad avanzada (> 65 años).

Finalmente, es fundamental reconocer las limitaciones de la presente revisión bibliográfica. La principal limitación del análisis es la falta de bases de datos consultadas que podrían contribuir a la recogida de un mayor número de ensayos clínicos para afianzar las conclusiones obtenidas. Los criterios de inclusión y exclusión fijados son poco laxos, lo cual no permite la selección de ciertos artículos beneficiosos para la investigación, un ejemplo de ello se observa en el número de investigaciones descartadas por incluir una población de estudio útil y parecida a la requerida (> de 60 años). Otra limitación sería la duración de los

ensayos analizados, siendo esta insuficiente para valorar la eficacia y la seguridad a largo plazo (> 12 meses), pero si para dar una idea global de la tolerabilidad del fármaco en pacientes del grupo de edad. Por último, otra limitación ligada a las anteriores sería la necesidad de un número mayor de estudios que permitan descartar efectos adversos poco frecuentes pero encontrados (diminución en el número de plaquetas, aumento de los niveles de creatinina sérica y cistatina C, pancreatitis, etc.) que podrían resultar clínicamente relevantes, aunque considerados en principio casos aislados.



CONCLUSIÓN

La alta prevalencia actual de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en pacientes de edad avanzada (> 65 años), que además se considera en aumento para los próximos años, debe ser considerada como un problema de salud a escala global. Este grupo etario no solo preocupa por la presencia de otras comorbilidades, sino porque la aparición de enfermedades crónicas como es la diabetes puede llegar a empeorar su estado funcional y calidad de vida, contribuyendo a la manifestación de complicaciones asociadas e incluso al desarrollo de deterioro cognitivo o demencia.

En los artículos seleccionados se analiza la posible eficacia y seguridad del fármaco sitagliptina en pacientes de edad avanzada. Se evalúa su uso tanto en monoterapia, comparado con placebo o con otros fármacos no insulínicos (glimepirida), como complemento de otras terapias antidiabéticas en uso para el control de la enfermedad.

Por tanto, tras la revisión bibliográfica llevada a cabo, se alcanzan los objetivos establecidos al inicio, centrados en el análisis de la eficacia y seguridad para el fármaco antidiabético sitagliptina. En principio quedaría demostrada la eficacia de la sitagliptina como opción terapéutica a valorar en pacientes de edad avanzada, debido a sus reducciones observadas en los niveles glucémicos y su buena tolerabilidad y seguridad, teniendo una incidencia de efectos adversos reducida, un bajo riesgo de generación de hipoglucemia y un perfil neutro en el peso corporal. Sin embargo, para confirmar su potencial terapéutico y su tolerabilidad a largo y corto plazo en la población estudiada, es necesaria la realización y lectura crítica de un mayor número de investigaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- [1]. OPS. Diabetes - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. www.paho.org. 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
- [2]. Organización Mundial de la Salud. Diabetes [Internet]. www.who.int. 2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- [3]. López Stewart G. Diabetes Mellitus: clasificación, fisiopatología y diagnóstico. Medwave [Internet]. 2009 Dic 1;9(12). Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/APS/4315>
- [4]. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 11th edition. [Internet]. 2025. Disponible en: https://diabetesatlas.org/media/uploads/sites/3/2025/04/IDF_Atlas_11th_Edition_2025.pdf
- [5]. World Health Organization (WHO). HEARTS D: Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes. 2020.
- [6]. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. The Lancet. 2005 Apr;365(9467):1333–46.
- [7]. Comprender la diabetes tipo 2 | American Diabetes Association [Internet]. Diabetes.org. 2024. Disponible en: <https://diabetes.org/es/sobre-la-diabetes/tipo-2>
- [8]. “LA EPIDEMIA SILENCIOSA: EFECTOS DE LA FALTA DE EDUCACIÓN EN DIABETES” [Internet]. Disponible en: <https://www.fedesp.es/bddocumentos/1/LA-EPIDEMIA-SILENCIOSA.-EFECTOS-DE-LA-FALTA-DE-EDUCACION-EN-DIABETES.pdf>
- [9]. Hartley P, Shentu Y, Betz-Schiff P, Golm GT, Sisk CM, Engel SS, et al. Efficacy and Tolerability of Sitagliptin Compared with Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control: A Randomized, Double-Blind, Non-Inferiority Trial. Drugs & Aging. 2015 Jun;32(6):469–76.

- [10]. Nagao M, Sasaki J, Sugihara H, Tanimura-Inagaki K, Harada T, Sakuma I, et al. Efficacy and safety of sitagliptin treatment in older adults with moderately controlled type 2 diabetes: the STREAM study. *Scientific Reports* [Internet]. 2023 Jan 4;13(1):134. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-27301-9>
- [11]. Rosenstock J. Management of Type 2 Diabetes Mellitus in the Elderly. *Drugs & Aging*. 2001;18(1):31–44.
- [12]. García Soidán FJ, Riveiro Villanueva J. Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 [Pharmacological treatment of type 2 diabetes mellitus]. *Aten Primaria*. 2025 Apr;57(4):103143. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2024.103143. Epub 2024 Nov 19. PMID: 39566204; PMCID: PMC11754131.
- [13]. Javier F, Villanueva JR. Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. *Atención Primaria* [Internet]. 2024 Nov 19;57(4):103143–3. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-tratamiento-farmacologico-diabetes-mellitus-tipo-S0212656724002853>
- [14]. Peral Martínez I, Miravet Jiménez S, Rubio A, Bravo A, Arranz Martínez E, Durán M, et al. MANEJO PRÁCTICO DEL PACIENTE CON DM2 EN ATENCIÓN PRIMARIA Coordinadoras [Internet]. Disponible en: <https://semergen.es/files/docs/biblioteca/guias/2024/guiasClinicasDiabetes2024.pdf>
- [15]. Reciente D. Elaborado por el Grupo de Trabajo de Diabetes ALGORITMO DE TRATAMIENTO DM2 SEMERGEN 2025 [Internet]. Disponible en: <https://semergen.es/files/docs/biblioteca/guias/2024/algoritmoDiabetes2024.pdf>
- [16]. GRADO DE CONTROL GLUCÉMICO CONDICIONANTE CLÍNICO PREDOMINANTE 1 [Internet]. Disponible en: https://www.redgdps.org/gestor/upload/2023/Algoritmo_DM2_ESP_2023.pdf
- [17]. Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, Caporossi S, Golm GT, Langdon RB, Williams-Herman D, Kaufman KD, Amatruda JM, Goldstein BJ, Steinberg H. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2

diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2011 May;27(5):1049-58. doi: 10.1185/03007995.2011.568059. Epub 2011 Mar 23. PMID: 21428727.

[18]. Alfonso Figueredo Ernesto, Reyes Sanamé Félix Andrés, Pérez Álvarez María Luisa, Batista Acosta Yoannis, Peña Garcell Yudith. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y una nueva estrategia farmacológica en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev cubana med [Internet].* 2016 Sep; 55(3): 239-256. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232016000300006&lng=es.

[19]. Nitram Software. BOTPLUS [Internet]. Farmaceuticos.com. 2025. Disponible en: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/FichaPAH/1274>

[20]. PubChem. Sitagliptin [Internet]. Nih.gov. PubChem; 2019. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sitagliptin>

[21]. Sigma Aldrich. NMR Chemical Shifts of Impurities. Merck [Internet]. 2025;1(1). Disponible en: <https://www.sigmaaldrich.com/MX/en/technical-documents/technical-article/genomics/cloning-and-expression/blue-white-screening>

[22]. CIMA. FICHA TECNICA JANUVIA 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. Aemps.es. 2025. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07383014/FT_07383014.html#4.8