

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE FARMACIA**

**ANÁLISIS COMPARATIVO DE GLIMEPIRIDA VERSUS  
GLICLAZIDA, SU INCIDENCIA EN HIPOGLUCEMIAS  
EN ADULTOS MAYORES**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL  
GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA**

**ALLAN MANUEL GONZÁLEZ CHAVES**

**TUTOR: LUIS DIEGO BRENES VARGAS**

**SEDE ARANJUEZ, SAN JOSÉ, COSTA RICA**

**NOVIEMBRE, 2018**

## Contenido

Resumen .....	7
<b>CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>9</b>
<b>Planteamiento del problema</b> .....	<b>9</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>12</b>
<b>Objetivo General</b> .....	<b>12</b>
<b>Justificación</b> .....	<b>12</b>
<b>Antecedentes</b> .....	<b>17</b>
<b>CAPÍTULO II. MARCO DE REFERENCIA</b> .....	<b>26</b>
<b>Fisiología</b> .....	<b>26</b>
<b>La célula</b> .....	<b>26</b>
<b>Fisiología Hepática</b> .....	<b>27</b>
<b>Fase absorbiva</b> .....	<b>28</b>
<b>Fase postabsorbiva</b> .....	<b>29</b>
<b>Control del metabolismo energético hepático</b> .....	<b>30</b>
<b>Efectos de las hormonas sobre el metabolismo energético</b> .....	<b>32</b>
<b>Fisiología Pancreática</b> .....	<b>34</b>
<b>Endocrinología</b> .....	<b>37</b>
<b>Diabetes Mellitus</b> .....	<b>38</b>
<b>Epidemiología de la diabetes mellitus</b> .....	<b>41</b>
<b>Ocurrencia de la diabetes mellitus: incidencia, prevalencia</b> .....	<b>41</b>
<b>Factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus</b> .....	<b>43</b>
<b>Complicaciones de la diabetes mellitus</b> .....	<b>44</b>
<b>Morbilidad y Mortalidad</b> .....	<b>45</b>
<b>Prevención de la diabetes mellitus</b> .....	<b>46</b>
<b>Ejercicio físico en el paciente con diabetes mellitus</b> .....	<b>46</b>
<b>Epidemiología Molecular De La Diabetes Mellitus</b> .....	<b>50</b>
<b>Prediabetes</b> .....	<b>51</b>
<b>¿Cómo pueden cambiarse los hábitos para prevenir diabetes?</b> .....	<b>52</b>
<b>Bases para el diagnóstico y el tratamiento de la diabetes mellitus</b> .....	<b>52</b>
<b>Prevalencia total de diabetes y prediabetes</b> .....	<b>53</b>
<b>Prevalencia total por raza y etnicidad</b> .....	<b>55</b>
<b>Guías sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares</b> .....	<b>55</b>
<b>Criterios del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2</b> .....	<b>57</b>
<b>Incretinas</b> .....	<b>58</b>
<b>Resistencia a la insulina</b> .....	<b>62</b>
<b>Síndrome Metabólico</b> .....	<b>65</b>
<b>Criterios de la organización mundial de la salud para el síndrome metabólico</b> .....	<b>66</b>
<b>Diabetes mellitus y síndrome metabólico</b> .....	<b>66</b>
<b>Síndrome metabólico en algunos países de Centroamérica y Sudamérica</b> .....	<b>68</b>
<b>Tratamiento</b> .....	<b>69</b>
<b>Diagnóstico y seguimiento del paciente diabético</b> .....	<b>69</b>
<b>¿Cuándo y a quién es necesario realizar las determinaciones?</b> .....	<b>70</b>
<b>Importancia del laboratorio clínico</b> .....	<b>71</b>

<b>    Criterios para realizar el tamizaje</b> .....	71
<b>Hipoglucemia</b> .....	72
<b>Estados hipoglucémicos</b> .....	73
<b>Manifestaciones clínicas</b> .....	75
<b>Tratamiento para diabetes mellitus tipo II</b> .....	77
<b>Biguanidas</b> .....	78
<b>Inhibidores de la DDP-4</b> .....	78
Inhibidores de SGLT-2 (gliflozinas) .....	79
<b>Sulfonilureas</b> .....	80
<b>Glinidas o meglitinidas</b> .....	80
<b>Tiazolidinedionas</b> .....	80
<b>Inhibidores de las <math>\alpha</math> –glucosidasas</b> .....	81
<b>Adulto Mayor</b> .....	81
<b>Proceso de Envejecimiento</b> .....	84
<b>Cambios asociados al envejecimiento normal</b> .....	85
<b>Características y marcas del envejecimiento</b> .....	87
<b>Fragilidad en el proceso de envejecimiento</b> .....	89
<b>Envejecimiento y multi-morbilidad</b> .....	89
<b>Síndromes Geriátricos</b> .....	90
<b>CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO</b> .....	91
<b>Método</b> .....	91
<b>Fuentes de Información</b> .....	91
<b>Categorías de Análisis</b> .....	95
Categoría 1. Capacidad de la gliclazida y glimepirida para producir hipoglucemia en adultos mayores. ....	95
Categoría 2. Factores relacionados como causantes de hipoglucemia en adultos mayores. ....	95
Categoría 3. Cambios fisiológicos de la edad como causantes de hipoglucemias en adultos mayores. ....	95
<b>Procedimiento de recolección y análisis de datos</b> .....	96
<b>Fase I</b> .....	96
<b>Fase II</b> .....	96
<b>Fase III</b> .....	96
<b>Fase IV</b> .....	96
<b>Fase V</b> .....	96
<b>CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS</b> .....	97
<b>Introducción</b> .....	97
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b> .....	110
<b>Conclusiones</b> .....	110
<b>Recomendaciones</b> .....	114
Referencias .....	117
Apéndices .....	125

## Contenido de Tablas

Tabla 1. Número de muertes por diabetes en Costa Rica, 2016 .....	24
Tabla 2. Número de muertes a causa de la diabetes en Costa Rica .....	25
Tabla 3. Prevalencia de la diabetes y de los factores de riesgo conexos en Costa Rica, 2016 .....	54
Tabla 4. Factores a considerar para fijar el objetivo de control y elección .....	57
Tabla 5. Causas frecuentes de hipoglucemia en adultos. ....	73
Tabla 6. Cambios pertinentes que ocurren comúnmente con el envejecimiento.....	87
Tabla 7. Características del envejecimiento. ....	88
Tabla 8. Fuentes de información .....	92
Tabla 9. Frecuencia y distribución de hipoglucemia .....	102
Tabla 10. Frecuencia de factores asociados a hipoglucemia en el adulto mayor diabético admitido al servicio de emergencia del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. ....	104

## Contenido de Figuras

Figura 1. Número estimado de personas con diabetes en el mundo y por región en 2015 y 2040 .....	21
Figura 2. Los primeros países según el número de adultos con diabetes .....	22
Figura 3. Rutas principales del metabolismo energético. ....	28
Figura 4. Mecanismo de formación de cuerpos cetónicos.....	30
Figura 5. Efecto de hormonas y nutrientes sobre los principales pasos enzimáticos del metabolismo energético.....	31
Figura 6. Mecanismo de regulación de las principales enzimas metabólicas hepáticas. ....	32
Figura 7. Representación de la anatomía e histología pancreática. ....	37
Figura 8. Resultados de Unger: secreción de insulina y glucagón en individuos normales, en respuesta a la carga oral de glucosa. ....	58
Figura 9. Müller demuestra la respuesta de insulina disminuida y una supresión inadecuada de glucagón después de los alimentos en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.....	59
Figura 10. Se observan sujetos normales con curva de tolerancia a la glucosa, comparados con pacientes con diabetes mellitus tipo 2. ....	60
Figura 11. Se comparan los resultados entre individuos normales, con individuos con tolerancia a la glucosa anormal y pacientes con diabetes mellitus tipo 2.....	61
Figura 12. Secreción de insulina, en células luego de 6 horas de incubación con gliclazida, glimepirida, glibenclamida y control. ....	99

## Resumen

En Costa Rica se tiene una población grande de personas diabéticas, hasta el 2014, con más de 218,000 personas propensas a reacciones adversas, como lo son las hipoglucemias. Además, el 60 % de las personas, quienes no la viven, se encuentran en riesgo de padecerla.

La Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) aumenta sus recursos económicos, relacionados con la atención de pacientes diabéticos. De acuerdo con datos del área de Estadística de Salud de la CCSS, en el 2015, esta enfermedad crónica estaba afectando considerablemente a la población costarricense, al punto que generaba diariamente 1215 consultas, 104 atenciones de pacientes por complicaciones en los servicios de emergencia, 10 egresos, una amputación y una persona fallecida en los distintos centros de salud.

La Federación Internacional de Diabetes, en el 2015, indica que la mayoría de las regiones en el mundo han visto un crecimiento continuo de la diabetes. La densamente poblada región del Pacífico Occidental tiene 153 millones de adultos con diabetes, mucho más que cualquier otra región. Además, señala que la región de Norte América y el Caribe es la que tiene la mayor prevalencia, con uno de cada ocho adultos con la enfermedad. A nivel mundial se estima que 415 millones de personas son diabéticas, pronosticando que en el 2040 habrá 642 millones con esta enfermedad crónica.

La diabetes mellitus, por sí sola, no define la enfermedad, pero a nivel de la práctica, cualquier trastorno que produzca elevación de la glucosa plasmática después de ayuno tiende a denominarse *diabetes mellitus*. En términos más concretos, se define como: “la diabetes mellitus es una enfermedad determinada genéticamente, en la que el sujeto que la padece tiene alteraciones del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, junto con una relativa o absoluta deficiencia en la secreción de insulina y con grados variables de resistencia a ésta”, siendo la diabetes mellitus tipo 1 y la diabetes mellitus tipo 2 las más comunes.

Lo que se va a medir en este trabajo es la capacidad de la glimepirida contra la gliclazida, para producir hipoglucemias en adultos mayores, y, además, se busca identificar los factores involucrados como causantes de hipoglucemias en adultos mayores, y destacar los cambios fisiológicos relacionados con la edad en el adulto mayor, como causantes de hipoglucemias en esta población.

Por medio de una revisión bibliográfica de libros y artículos científicos, se trata de destacar esta capacidad que poseen estos fármacos para producir episodios de hipoglucemia en adultos mayores. Así también, determinar los factores relacionados con los pacientes adultos mayores, que juegan un papel importante en la presencia de hipoglucemias en esta población. Por ende, se va a enfatizar en los cambios fisiológicos presentes en el adulto mayor, para lograr individualizar y seleccionar el tratamiento más óptimo en este tipo de población, que es más sensible a reacciones adversas.

Al obtener los principales resultados, con respecto a lo que se deseaba investigar, se pudo llegar a concluir que la diferencia encontrada en la incidencia de hipoglucemia de estos dos fármacos es significativamente poca, inclinándose la balanza a favor de la gliclazida, la cual ha mostrado una cantidad inferior de episodios de hipoglucemia en los pacientes adultos mayores. También se identifican los factores más importantes vinculados con los casos de hipoglucemia, como la falta de apetito y algunas comorbilidades, las cuales pueden complicar la salud del diabético adulto mayor. Dentro de los cambios fisiológicos se destacan la insuficiencia renal, la disminución del vaciamiento gástrico y la motilidad intestinal disminuida, la cual lleva a menor ingesta de alimentos y mayor riesgo de presentar hipoglucemias con este tipo de fármacos.

## CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

Este capítulo presenta el planteamiento del problema, el cual explica los motivos y delimitaciones por los cuales surge esta investigación, y también se presentan los objetivos, generales y específicos, la justificación y los antecedentes realizados sobre la investigación.

### Planteamiento del problema

Este trabajo de investigación se realiza con el objetivo de comparar la gliclazida contra la glimepirida, y su incidencia de hipoglucemias en adultos mayores. Se busca evaluar y razonar las condiciones especiales de esta población, ante este problema de salud pública, que viene afectando a la comunidad, en general, desde hace muchos años. Se busca despertar el interés de las personas, evaluando las causas y consecuencias de esta enfermedad, las cuales se pretenden disminuir con este proyecto (Pérez y Berenguer, 2015, p.374).

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica, de mucha complejidad, que afecta tanto a adultos como a niños en todo el mundo. El diagnóstico de pacientes con esta patología sigue aumentando con el paso de los años, siendo un problema de gran importancia en la salud, y en el cual nuestro país está también involucrado.

Se considera a los habitantes desinteresados en conocer sobre los cambios fisiológicos que sufre la población adulta mayor, lo cual genera gran cantidad de casos de reacciones adversas a medicamentos, lo que repercute en el sector salud; por lo tanto, es conveniente en este momento fomentar la atención y, así, disminuir el número de situaciones que se observan al estar presente esta enfermedad crónica (Peralta *et al.*, 2013, p.230).

Según el departamento de Estadística de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), en el 2014, los costarricenses perdían en promedio 13,2 años de vida a causa de la diabetes. En ese mismo año se reportó que fallecieron dos personas cada día a causa de esta enfermedad. Además, en ese tiempo, la diabetes mellitus se consideraba la séptima causa de muerte en Costa Rica, agregando también que esta enfermedad es un factor de riesgo para el desarrollo de padecimientos cardiovasculares, la cual constituyó la primera causa de muerte en ese entonces.

Las hospitalizaciones corresponden a un aspecto importante sobre la diabetes mellitus, por las complicaciones que conlleva esta enfermedad, y la cual tiene un alto costo para el país; por ejemplo: el departamento de Estadística del Ministerio de Salud muestra un aumento continuo de egresos hospitalarios desde el 2012 hasta el 2015, especialmente en mujeres.

El gasto, a nivel económico, por parte de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), aumenta cuando se presentan los casos de diabéticos; de acuerdo con datos del área de Estadística de Salud de la CCSS, esta enfermedad crónica está afectando considerablemente a la población costarricense, al punto que genera diariamente 1215 consultas, 104 atenciones de pacientes por complicaciones en los servicios de emergencia, 10 egresos, una amputación y una persona fallecida en los distintos centros de salud (Solís, 2015, p.1).

En América Latina y el Caribe, se dice que los costos por diabetes ascendieron en el 2000 a \$ 65,2 billones, de los cuales el 83,6% se trató de costos indirectos, como discapacidad y mortalidad, y el resto de los costos directos como: medicamentos, hospitalizaciones, consultas y complicaciones (Cubero y Rojas, 2017, p.216).

En España, el costo relacionado con la diabetes mellitus ascendió a 5,809 millones de euros, el cual representó el 8,2% del gasto sanitario total. Los gastos farmacológicos fueron la categoría con mayor costo directo (38%), seguidos por los gastos a nivel hospitalario (33%). El costo farmacológico fue de alrededor de 2,232 millones de euros, donde en los fármacos antidiabéticos se invirtieron 861 millones de euros (15%). Además, las tiras reactivas de autocontrol de glucemia capilar tuvieron un costo de 118 millones de euros (2%). El costo total de complicaciones en general fue de 2,143 millones de euros, en el 2012 (Crespo et al., 2013, p.161).

Al realizar un estudio con respecto a la comparación de glimepirida contra gliclazida, como causantes de hipoglucemias en la población adulta mayor, se puede determinar si estos pacientes poseen características especiales, hábitos alimenticios correctos, adherencia a los medicamentos, polifarmacia, sobredosis en los medicamentos, interacciones medicamentosas,

riesgos especiales por la edad, dependencia funcional, hasta problemas sociales y, por lo tanto, estos aspectos entre otros, se consideran importantes en la parte preventiva que se debe tener con esta enfermedad (Almanza et al., 2017, p.97).

Con esta investigación se intenta tener un panorama más claro de las ventajas y desventajas de cada fármaco sobre la población adulta mayor, y con ello buscar, de una manera analítica, las deficiencias, los aspectos o condiciones sensibles de la población y las virtudes de cada fármaco. Sobre estos aspectos serán procesadas todas las dudas, que serán evacuadas y revisadas para actuar frente a esta enfermedad de la mejor manera (Salech, 2012, p.24).

Esto se puede lograr llevando una correcta búsqueda de información, para tener mayor conocimiento acerca del problema, y, con los resultados obtenidos, determinar las posibles consecuencias que traen consigo esta enfermedad, además de realizar el mayor esfuerzo en brindar soluciones y, en el caso de hipoglucemia, colaborar en la identificación de factores para disminuir su presencia, los cuales podrían tratarse de factores modificables tales como: alimenticios, aumento de la actividad física, consumo de alcohol, dependencia de medicamentos, y hasta podríamos encontrar una combinación de ellos (Funnell, 2016, p.2).

Lo que se desea con esta comparación de fármacos es aclararle, a la población diabética, en especial a los adultos mayores, que conozcan más sobre las causas que traen consigo la enfermedad, con el fin de que, al tener poca información y conocimiento de esta patología en esta población, comprender las consecuencias de la hipoglucemia, el tipo de personas más propensas a sucederles y el por qué; qué tipo de prevenciones se pueden tener para evitar estas situaciones. Por lo tanto: ¿Cómo se puede determinar la incidencia de la gliclazida y glimepirida como causantes de hipoglucemias en adultos mayores en países de mayor consumo?

## **Objetivos**

### **Objetivo General**

Analizar la glimepirida contra la gliclazida y su incidencia como causantes de hipoglucemias en adultos mayores.

### **Objetivos Específicos**

-Comparar la capacidad de la glimepirida y de la gliclazida para producir hipoglucemia en adultos mayores.

-Identificar los factores involucrados como causantes de hipoglucemia en adultos mayores.

-Destacar los cambios fisiológicos relacionados con la edad en el adulto mayor, como causantes de hipoglucemias en esta población.

## **Justificación**

La conveniencia de este trabajo se debe a que en Costa Rica se tiene una población grande de personas diabéticas, según reportes, hasta el 2014 más de 218,000 personas; además, el 60% de las personas, quienes no la viven, se encuentran en riesgo de padecerla, y propensos a reacciones adversas, como lo son las hipoglucemias. Este análisis compara el uso de dos fármacos utilizados en el tratamiento de Diabetes mellitus tipo 2 en la población adulta mayor, al conocer sobre los efectos adversos importantes que pueden conllevar el uso de estos medicamentos, las consecuencias posibles a las que se podrían enfrentar, tanto de forma crónica como aguda (González, 2014, p.2).

Según Villena (2016, p. 177), se sabe que la población en general no le toma mucho interés al tema, ya que la diabetes mellitus no está directamente relacionada con una causa de muerte, sino que esta enfermedad daña silenciosamente ciertas estructuras y órganos importantes, lo cual sí nos ocasionan la muerte, principalmente en esta población de adultos mayores más vulnerable por muchas condiciones especiales, principalmente patologías relacionadas con la edad y a una vida sedentaria.

Las sulfonilureas, según las guías de tratamiento actuales, se encuentran en el segundo escalón para su recomendación; las primeras fueron descubiertas desde hace muchos años, y en los últimos años se crearon generaciones nuevas de este grupo farmacológico; así mismo, se han ejecutado gran variedad de estudios científicos para demostrar eficacia y seguridad dentro de este grupo de medicamentos.

En nuestro país, la Caja Costarricense de Seguro Social ha utilizado la glibenclamida por muchos años, la cual ha estado muy relacionada con efectos adversos, como la hipoglucemia, principalmente en adultos mayores. El uso de este medicamento viene estrechamente relacionado con su alta eficacia y bajo costo.

En España, la conocida guía de actualización en diabetes mellitus tipo 2, desde el 2016, recomienda de preferencia las sulfonilureas en el tratamiento farmacológico inicial, cuando la metformina este contraindicada o no sea tolerada, y también desaconseja el uso de glibenclamida por el mayor riesgo de hipoglucemia. Además, se aconsejan la gliclazida y la glimepirida en ancianos, y la gliclazida y la glipizida en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Al conocer un poco más sobre la incidencia de hipoglucemia, los factores relacionados con hipoglucemia y, al destacar los cambios fisiológicos presentes en el adulto mayor, se colaboraría con el personal de salud encargado de prescribir y lograr un control glucémico ideal. Ayudaría a tomar decisiones de forma individualizada, al considerar aspectos como riesgo de hipoglucemia, eficacia, aumento de peso, efectos adversos y costos.

En Colombia, el listado de medicamentos del plan de beneficios en salud, con los que se lleva a cabo el programa de control de diabetes, incluye únicamente las opciones de metformina, glibenclamida e insulinas. A diferencia de otros países, otras sulfonilureas ya aparecen en los listados de medicamentos esenciales, e incluso publicados por la Organización Mundial de la Salud en noviembre del 2015, por lo cual el conocimiento es indispensable para el correcto manejo farmacológico, para así lograr obtener un uso racional, acertar en la seguridad, eficacia y tolerabilidad de este tipo de fármacos (Llinás, Alvis, Mendoza, 2017, p.10).

En Costa Rica, hasta hace unos pocos meses fue aprobado, por el Comité de Farmacoterapia, el uso de gliclazida exclusivamente para pacientes diabéticos tipo 2, mayores de 60 años, que requieran terapia hipoglucemiante. Aunque esto significa una mejora en la calidad de vida de estos adultos mayores diabéticos, debemos modificar y estructurar nuestro sistema de salud con respecto a la farmacoterapia. En Estados Unidos, un 31% de los pacientes diabéticos utiliza una sulfonilurea, y en Europa el porcentaje de uso es un poco más alto. En el Reino Unido, de un 41 al 45% utilizan una sulfonilurea, y en Holanda un 47% de los pacientes todavía usan sulfonilurea. Estos datos reflejan la importancia, a nivel económico, para los países; sin embargo, lo más importante es poder reconocer cuál es la sulfonilurea más indicada para cada paciente, y con el presente análisis podemos tener un criterio más amplio en relación con estos dos fármacos, bastante utilizados a nivel mundial.

Este estudio es conveniente, tanto para ayudar a los estudiantes de la Universidad Internacional de las Américas, como a sus familiares, amigos y vecinos, que conocen alguna persona adulta mayor diabética, ya que, con el simple conocimiento de unos pocos, se puede beneficiar a muchas personas, y hacerles saber que la salud no solo está en manos de los especialistas, sino también en las propias.

Además, tiene una relevancia social para no solo la comunidad universitaria, quien tendrá esta información a mano, sino para la sociedad, ya que, por medio de la investigación, se reflejará la información, y que, por medio de esta, se les pueda brindar datos a todas las personas acerca de la hipoglucemia en adultos mayores diabéticos, aumentando el conocimiento de la población costarricense, mejorando la calidad de vida de nuestros habitantes y previniendo complicaciones de la enfermedad, las cuales podrían ser de manera crónica (Bautista y Zambrano, 2015, p.136).

Gracias a los diferentes medios de comunicación e información, como el acceso a bases de datos confiables, muchas personas pueden conocer, de forma amplia, las condiciones del diabético, principalmente en adultos mayores, colaborando con la calidad de vida de ellos. Se debe tener mucho cuidado con las informaciones falsas que se pueden presentar en redes sociales, las cuales pueden llevar a los pacientes a automedicarse y producir un aumento de las reacciones adversas, que pueden complicar su estado de salud (Salaverria, 2012, p.61).

Todos los días son detectadas gran cantidad de personas diabéticas, sin importar la edad ni el sexo. Seguel señala que “en el año 2006 fue la quinta causa de muerte en el mundo con una tasa de 20,3 por 100,000 habitantes”; el mismo autor menciona que para el 2015 se podría ascender a una cifra de 380 millones de personas portadoras de esta enfermedad, con una prevalencia para el grupo etario adulto de 7,1%. Por lo tanto, se debe saber que se pueden cambiar ciertos factores que están relacionados con la enfermedad, como lo son el sedentarismo, la obesidad, la mala nutrición y la hipertensión arterial, con el fin de prevenir o retrasar el inicio de esta enfermedad crónica que puede complicarnos nuestro estado de salud (Alpizar y Rojas, 2017, p.213).

Se procura ayudar a la población en sus diferentes rangos de edades, tanto adultos jóvenes como adultos mayores que poseen factores de riesgo, las cuales son los más propensos a padecer enfermedades crónicas serias. Esta población de adultos mayores, al ser más vulnerable, tiene un mayor grado de complicación de la enfermedad, la cual muchas veces la lleva hasta hospitalizaciones en el mejor de los casos, e incluso hasta la muerte (De la Paz et al., 2012, p.490).

La información adecuada es de suma importancia. Al conocer los diferentes métodos de prevención, se logra minimizar la manifestación de la enfermedad, especialmente en edades tempranas, retardando así el inicio de esta enfermedad que ataca silenciosamente, y que sean menos personas las afectadas, pero para esto se debe tener el conocimiento de las medidas preventivas, pues la voluntad y la disciplina son primordiales para ponerlas en práctica, y se puede mencionar el hacer ejercicio frecuentemente, además de comer sanamente (Villena, 2016, p.180).

Lo que se desea proyectar, a la sociedad y a la población de estudiantes de ciencias de la salud, con esta investigación, no solo es que las personas se informen por sí mismas, sino que también informen a los demás, para que practiquen las medidas adecuadas de prevención, las cuales provengan de una información clara, concisa y verdadera, para el mejoramiento funcional y la disminución en los diferentes centros de salud de nuestro país.

Las implicaciones prácticas de esta investigación son claras y precisas, ya que pretende dar a conocer efectos de los tratamientos, información básica acerca de los diabéticos, en especial adultos mayores, y cómo prevenirles complicaciones importantes. Ayuda a la población a informarse acerca de la diabetes mellitus, de su mecanismo de acción en el cuerpo, los daños que puede causar, al igual que las medidas de prevención y cómo ella se puede mantener estable ante una enfermedad crónica de esta categoría (Pérez y Berenguer, 2015, p.379).

Las recomendaciones básicas brindadas por Solís (2017, p.2) para el control y prevención de la enfermedad, para que no se intensifiquen los daños en la población diabética y no llegue a dar pérdidas de vidas de forma indirecta, buscan aclarar las ideas de la población, ya que se especulan diferentes creencias y tratamientos alternativos, y se aclarará toda esa mala información, junto con los datos más recientes que se obtengan de diferentes medios, como la Cruz Roja Costarricense y la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS).

Se desea dar a conocer cuál sería la población más propensa a padecer de esta enfermedad y, además, que se pueden presentar casos de hipoglucemia, los cuales podrían presentar daños importantes a nivel de diferentes órganos. Dentro del grupo de personas sensibles se toman los adultos mayores, obesos, hipertensos, cardiopatas, polimedicados, entre otras. Estas serían las poblaciones de mayor riesgo e importancia, las cuales se deben informar más y protegerse (Almanza et al., 2017, p.95).

El valor teórico de este estudio es de suma importancia, porque sirve para profundizar y llenar un vacío de los conocimientos de los futuros profesionales en el área de la salud acerca de la enfermedad en cuestión; con ello se podría brindar una información más adecuada a las personas con esta enfermedad y a la población en general. Así también, esta investigación puede ser de gran utilidad para organismos de la salud, para concientizar e implementar mejoras en la salud de las personas adultas mayores diabéticas, para optimizar y reforzar todos aquellos programas de prevención de la enfermedad (Mehta, 2010, p.306).

El problema a tratar es de alta importancia; el analizarlo, cómo discutirlo en este momento, brindaría a la población del sector salud, la información requerida para la toma de decisiones, dependiendo de los pacientes a tratar. Por medio de diversos recursos metodológicos podemos lograr adquirir el conocimiento, ya sea a través de medios físicos como libros, revistas o por medios tecnológicos de diversa índole, como artículos digitales.

Con esta investigación se tendrá un razonamiento comparativo más amplio que el presentado hasta ahora, sobre estos diferentes fármacos hipoglucemiantes en el mercado, mostrando su relación entre los beneficios y reacciones adversas posibles. Colaborará en la toma de decisiones de adultos mayores, principalmente, además de considerarse la importancia sobre la efectividad y su costo, de manera sobresaliente, en la inversión de medicamentos en el sector de la salud pública.

### **Antecedentes**

La historia de la humanidad ha estado permanentemente vinculada a las enfermedades, pero mucho antes se pueden encontrar informes históricos. En 1761 se publicó *De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagatis*, donde se describieron las bases anatómicas de muchas enfermedades; aquí Morgani identificó la asociación entre obesidad intraabdominal, metabolismo anormal y aterosclerosis extensiva (Pineda, 2008, p.98).

En 1923 Kylin describió la presencia de hipertensión, hiperglucemia y gota. En 1947, Vague informó que la obesidad corporal superior se asociaba con ciertas anormalidades metabólicas. En 1963 Reaven et al. describieron, en pacientes no diabéticos con infarto de miocardio previo, mayores glicemias basales, tolerancia a la glucosa alterada e hipertrigliceridemia comparados con controles (Pineda, 2008, p.98).

Desde la década de los 60, Cerasi y Luft plantearon que la aparición de la intolerancia a los carbohidratos era una consecuencia de la disminución de la primera fase de secreción de insulina como respuesta a los cambios de la glucemia, y que este constituía el factor genéticamente determinado que condicionaba el desarrollo de la enfermedad clínica.

Más adelante, la atención se dirigió a los defectos de la sensibilidad a la insulina, a los cuales se les atribuyó la responsabilidad fundamental de la diabetes. Se consideró que el deterioro de la función secretora de insulina era la consecuencia del estrés mantenido a que estaba expuesta la célula beta para mantener un hiperinsulinismo compensatorio, y así normalizar la tolerancia a la glucosa, a pesar de la resistencia a la insulina (Pérez, 2015, p.382).

La prevalencia de la diabetes mellitus creció en Latinoamérica en las dos últimas décadas. En el 2003, el número de casos con diabetes fue estimado en 19 millones de adultos (de 20 a 79 años) afectando del 10 al 15% de la población adulta; esto representa que serán al menos 33 millones para el 2030. Esta apreciación está basada solamente en cambios demográficos, como la edad poblacional y la urbanización, y esto no toma en cuenta el incremento significativo de la obesidad y puede ser una subestimación (Mehta, 2010, p.308).

En Cuba, la población afectada está entre 3-6% del total de habitantes y, con respecto a la mortalidad, en el 2010 ocupó el octavo lugar entre las principales causas de muerte, con una tasa bruta de mortalidad de 23,5 por cada 100,000 habitantes. Esta enfermedad ha tenido un incremento considerable en los últimos tiempos, pues de 30 millones de afectados en 1995 hasta hoy día ha ascendido a 347 millones (Pérez, 2015, p.377).

A nivel internacional, se considera importante la comprensión de los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento, pues es una herramienta importante para enfrentar las demandas biomédicas y sociales de ese grupo etario. Además, considerando que la población crece de forma acelerada, el artículo realizado por el doctor Salech, en el 2012, publicado en la Revista Médica Clínica Condes, consiste en definir los principales cambios morfológicos y funcionales en los sistemas cardiovascular, renal, nervioso central, muscular y metabolismo de la glucosa asociados a la edad.

La evidencia de estudios clínicos y experimentales muestran que el envejecimiento de los vasos sanguíneos y el corazón se asocia a la pérdida de células musculares y menor distensibilidad, y la fracción de eyección se mantiene constante. Según Salech (2012), el riñón

muestra disminución moderada de la velocidad de filtración glomerular, esclerosis vascular y glomerular, menor capacidad de concentración/dilución y de hidroxilación de la vitamina D.

El cerebro disminuye su volumen, pero no por una pérdida generalizada de neuronas ni de arborización dendrítica, de acuerdo con Salech (2012); además, agrega que hay menor capacidad de atención, memoria de trabajo y trastornos motores. La masa muscular disminuye y aumenta su infiltración grasa, asociada a disminución progresiva de la fuerza, por lo cual el aumento de grasa corporal, especialmente visceral, participaría en una mayor resistencia insulínica que, asociada a la disminución de la masa de células beta, facilitaría el desarrollo de diabetes.

La doctora Serra, en el 2012, publicó un artículo acerca de los antidiabéticos orales y su riesgo cardiovascular. El mismo está presente en la Revista Uruguaya de Cardiología; ella señala que las evidencias epidemiológicas indican que la diabetes es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV). Además, la hiperglucemia crónica es un factor estrechamente relacionado con el desarrollo de complicaciones microvasculares. Ella agrega, también, que existen evidencias de que la mejoría del control glucémico determina beneficios a corto y largo plazo, no solo en la prevención de alteraciones micro, sino también macrovasculares. Con el objetivo de disminuir la hiperglucemia y sus complicaciones a corto y largo plazo, es que se han investigado, desarrollado y lanzado al mercado nuevos fármacos orales e insulinas con estructuras químicas y mecanismos de acción novedosos.

En la Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo se publicó un artículo acerca de los tratamientos antihiper glucemiantes orales, y principalmente sus reacciones adversas, en el 2012. La Dra. Salaverría indica que, conociendo el comportamiento epidémico de la Diabetes mellitus tipo 2, y la importancia del control glucémico para prevenir o retardar la aparición de las complicaciones agudas y crónicas asociadas, es importante conocerlos diferentes agentes farmacológicos que permitan lograr los objetivos terapéuticos para disminuir la morbi-mortalidad relacionada con esta enfermedad.

La autora Dávila Soto, estudiante de enfermería, realizó su tesis en el 2014, donde analizó la adherencia al tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en adultos mayores en Perú. Los hallazgos mostraron que el 69,33% de adultos mayores son no adherentes al tratamiento de diabetes mellitus; es decir, que no ejecutan las recomendaciones acordadas con el prestador de asistencia sanitaria.

En el 2014, Iglesias, en la Revista de Nefrología Española, se refiere al manejo del anciano diabético con enfermedad renal crónica, el cual presenta peculiaridades que afectan tanto al control metabólico como a las medidas terapéuticas. Los objetivos del control glucémico han de individualizarse en función de la expectativa de vida, la afectación de la función renal, los riesgos de hipoglucemia y la comorbilidad. La metformina puede emplearse en monoterapia o asociada a otros antidiabéticos orales, pero debe suspenderse cuando el filtrado glomerular sea inferior a 30 ml/min.

La gliclazida y la glipizida son sulfonilureas que no requieren ajuste de dosis en la enfermedad renal crónica; así lo describe Iglesias en el 2014, pero deben evitarse en los casos de enfermedad renal avanzada por el riesgo de hipoglucemia. De las meglitinidas, solo la repaglinida es recomendable en estos pacientes. Los inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas deben evitarse en pacientes con filtrado glomerular inferior a 25 ml/min o en diálisis. La pioglitazona no precisa ajuste de dosis, pero presenta efectos adversos potencialmente desfavorables en esta población. Los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 son eficaces y bien tolerados.

La Federación Internacional de la Diabetes, en el 2015, propone un estimado número de pacientes diabéticos para ese año. Además, estima la cantidad de pacientes para el 2040, lo cual se muestra en la siguiente figura:

FIGURA 1. NÚMERO ESTIMADO DE PERSONAS CON DIABETES EN EL MUNDO Y POR REGIÓN EN 2015 Y 2040  
(20 A 79 AÑOS)



Nota: Atlas de la Diabetes de la FID (2015), p. 13

Según la Federación Internacional de Diabetes, en el 2015, la mayoría de las regiones han visto un crecimiento continuado de esta. La densamente poblada región del Pacífico Occidental tiene 153 millones de adultos con diabetes, mucho más que cualquier otra región. Sin embargo, la región de Norte América y el Caribe es la que tiene la mayor prevalencia per cápita, con uno de cada ocho adultos con la enfermedad.

FIGURA 2. LOS PRIMEROS PAÍSES SEGÚN EL NÚMERO DE ADULTOS CON DIABETES



Nota: Atlas de la diabetes de la FID (2015), p. 17

La señora Barrios, en el 2017, realizó un estudio para determinar la frecuencia de la hipoglucemia y su asociación con la morbi-mortalidad en pacientes adultos con diabetes tipo 2, internados en la sala de la Clínica Médica del Hospital de Clínicas. En este estudio observacional analítico se incluyeron, entre 2013-2014, en forma consecutiva, 150 pacientes conocidos diabéticos con una edad media de  $61,2 \pm 12,1$  años, mujeres (56,7%). Se encontraron episodios de hipoglucemia (glucosa  $<70$  mg/dl) en 32 pacientes (21%). Los resultados indican que la hipoglucemia hospitalaria es un marcador de enfermedad general, y se asocia con mal resultado clínico y aumento de la morbi-mortalidad de los pacientes con diabetes tipo 2.

A nivel nacional, se presenta una serie de dos artículos, en el número de la revista Medicina Legal de Costa Rica, sobre muerte súbita de origen neuropatológico. El Dr. Vargas Sanabria, en el 2009, analiza a profundidad el concepto de *muerte súbita*; propone una definición lo más completa posible e identifica sus principales causas. Así mismo, se habla de la neuropatología forense no traumática; es decir aquellas patologías originadas en el sistema nervioso central capaces de originar una muerte no violenta. Se revisan sus principales características y perfil epidemiológico, con base en literatura médica actualizada.

El Dr. Chen Ku, en setiembre del 2014, en la revista Actualización Médica Periódica, nos indica, en su artículo, los medicamentos de segunda línea para tratar Diabetes Mellitus. Así, todas las guías a nivel mundial colocan a metformina como el antidiabético de primera elección en el manejo de pacientes con diabetes tipo 2, en conjunto con la modificación de estilos de vida. Los argumentos a favor de usar metformina incluyen su experiencia a través del tiempo, bajo riesgo de hipoglucemia, su efecto neutro sobre el peso (en algunas ocasiones la pérdida de peso) y seguridad cardiovascular. Sin embargo, la evidencia clínica indica que, con el pasar del tiempo, el paciente no sostiene el control glucémico con este agente, y eventualmente desarrolla hiperglucemia.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la *caída* como la consecuencia de cualquier acontecimiento que precipite una persona al suelo en contra de su voluntad. Esta definición abarca escenarios clínicos heterogéneos, que van desde una caída accidental mientras se practica un deporte, hasta una causa cardíaca o un evento vascular.

El síndrome de caídas en el adulto mayor es analizado con respecto a sus causas. La Doctora Álvarez, médico general de consulta externa del Hospital de Geriatria y Gerontología Dr. Blanco Cervantes, en la Revista Médica de Costa Rica, en el 2015, señala que las caídas constituyen uno de los síndromes geriátricos más importantes por su alta incidencia y por la elevada morbimortalidad.

Las caídas ocurren a cualquier edad, siendo los niños y los adultos mayores los grupos con más incidencia. Como lo indica la Dra. Álvarez, en el 2015, las secuelas son muy distintas en ambos, siendo la causa de mortalidad y discapacidad altas en las personas mayores. Ella muestra que, alrededor de un 7% de las visitas a emergencias que realizan los adultos mayores, son debidas a una caída, y de estas el 40% termina en una hospitalización. Además, comenta que antes de los 75 años es más frecuente la caída en mujeres, quienes tienen el doble de probabilidad de una secuela seria asociada, a pesar de que la tasa de mortalidad es superior en los hombres, posiblemente debido a mecanismos de caída distintos.

La Organización Mundial de la Salud establece perfiles de países, con el objetivo de sintetizar en un documento de referencia la situación nacional en cuanto a prevención y control de la diabetes. Cada perfil incluye datos sobre la prevalencia y tendencias; mortalidad; factores de riesgo; disponibilidad de planes nacionales de lucha contra la diabetes; vigilancia; políticas de prevención y tratamiento; medicamentos disponibles y técnicas y procedimientos básicos.

TABLA 1. NÚMERO DE MUERTES POR DIABETES EN COSTA RICA, 2016

<b>Mortalidad</b>		
<b>Número de muertes por diabetes</b>		
	<b><i>hombres</i></b>	<b><i>mujeres</i></b>
30-69 años	180	160
70 años o más	200	300

Nota: OMS, 2016, p.1

TABLA 2. NÚMERO DE MUERTES A CAUSA DE LA DIABETES EN COSTA RICA

**Número de muertes atribuibles a la hiperglucemia**

	<b><i>hombres</i></b>	<b><i>mujeres</i></b>
30-69 años	330	240
70 años o más	370	480

Nota: OMS, 2016, p.1

En la Revista Acta Médica Costarricense hay un artículo de Jonatan Navarro, del 2018, quien nos hace una actualización del efecto antihiperlicemiantes en la función renal, en la cual enfatiza que una de las principales complicaciones microvasculares es la nefropatía diabética, siendo la principal causa de insuficiencia renal crónica a nivel mundial; de ahí la importancia de las recomendaciones en la utilización o no de los fármacos antihiperlicemiantes, basadas en sus efectos beneficiosos a nivel de la función renal, en relación con la tasa de filtración glomerular estimada y la relación albúmina/creatinina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal.

En estudios recientes descritos por Navarro, en el 2018, se han evaluado antihiperlicemiantes con un impacto beneficioso a nivel de desenlaces cardiovascular y renal, donde se revisan las acciones y los efectos de los diferentes grupos de medicamentos, como la metformina, los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4, los agonistas de la GLP-1, tiazolidinedionas, sulfonilureas, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 e insulinas en la función renal en cuanto a las dosis de cada fármaco, el uso de dosis establecidas, disminución de la dosis o el no uso del medicamento, con base en el empeoramiento de la tasa de filtración glomerular estimada.

## CAPÍTULO II. MARCO DE REFERENCIA

En el presente apartado se utilizarán como autores principales a Fernández et al. (2010), ya que ellos desarrollan el tema de una forma clara y concreta, permitiendo comprender ampliamente sus ideas. Sin embargo, se tomarán en cuenta otros autores dentro de este capítulo.

### Fisiología

El concepto actual de *fisiología* es en parte similar al expresado por C. Bernard hace más de 100 años. Así lo indican Fernández et al. (2010): la fisiología es la ciencia que estudia los procesos fisicoquímicos que ocurren en los seres vivos, así como entre estos y su entorno. De acuerdo con lo señalado, el peso específico de lo que es fisiología recae sobre el término *proceso*. Al fisiólogo le interesa el carácter dinámico y funcional de lo que ocurre en los seres vivos. Se entiende por *proceso* las fases sucesivas de un fenómeno; por tanto, un proceso fisiológico es una sucesión de estados diferentes, y lo que cambia a lo largo de él recibe el nombre de *flujo*.

La fisiología, según Fernández et al. (2010), estudia los flujos de materia, cargas, energía e información que de forma continua, rítmica o transitoria ocurren en los seres vivos y en las relaciones de estos con el mundo circundante. Cualquier ejemplo que se piense de un fenómeno fisiológico (respiración, filtración glomerular, absorción intestinal, comunicación intercelular) es un flujo en sus últimas consecuencias (flujo de oxígeno y anhídrido carbónico; flujo de sodio, potasio y agua; flujo de glúcidos, lípidos y prótidos; flujo de mensajes químicos). Los procesos fisiológicos se mantienen a lo largo de la vida del individuo o durante fases específicas de esta.

### La célula

La célula mantiene una composición interna distinta a la composición del medio extracelular, de la que está separada por la membrana plasmática o celular. Como lo muestran Fernández et al. (2010, p.35), esta membrana puede delimitar células de distintas formas, con distintas características específicas y comportamientos. Todas las células del organismo provienen de una sola célula que se va dividiendo y diferenciando en los distintos tejidos, la cual es el óvulo fecundado. El destino de una célula pluripotencial; es decir, que puede dar origen a

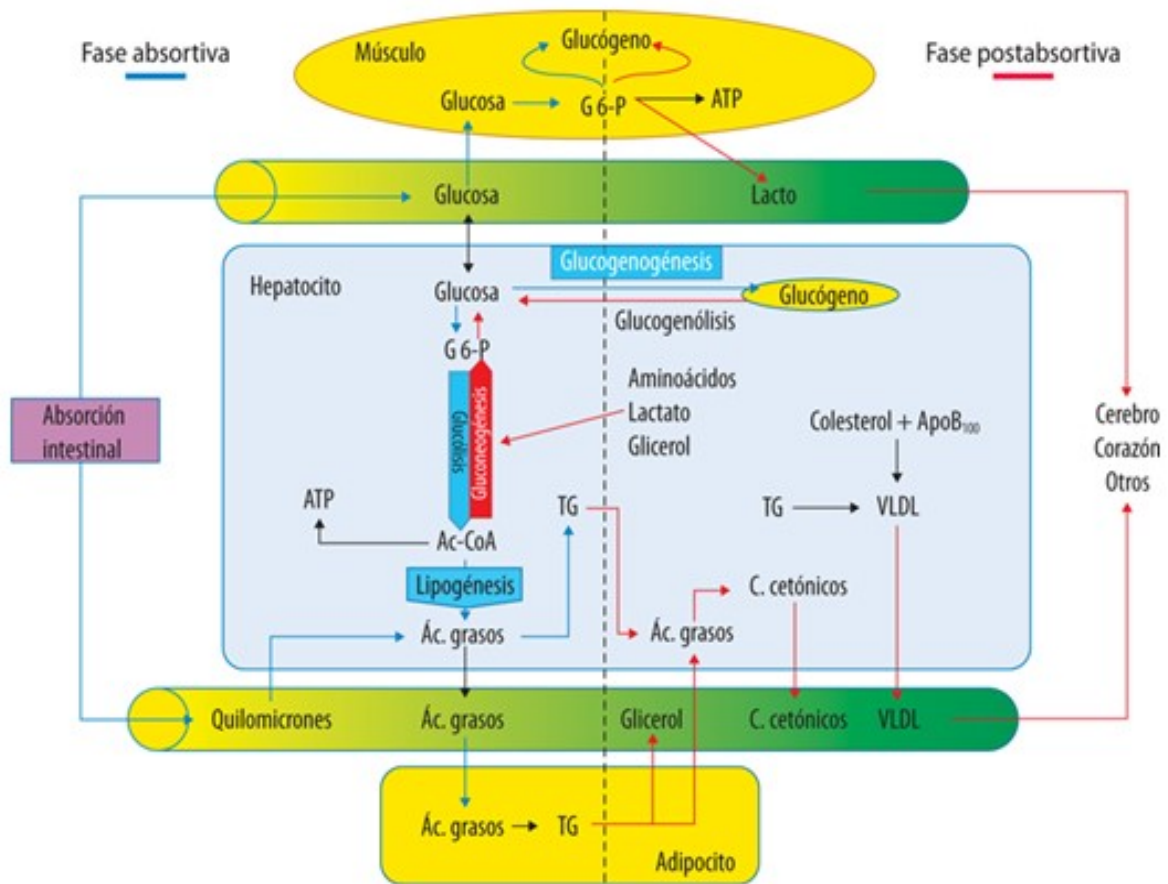
distintos tipos celulares, puede depender en parte de las sustancias que se encuentra en su camino o de los contactos que logra establecer con células vecinas. A medida que las células se van especializando, pierden la capacidad de dividirse.

### **Fisiología Hepática**

El hígado, además de tener funciones digestivas y excretoras que se relacionan con la formación de bilis, es un órgano fundamental en los procesos metabólicos, debido tanto a su posición estratégica como a sus funciones metabólicas. De esta forma lo establecen Fernández et al. (2010, p.325), que, además de regular la homeostasis calórica y el metabolismo proteico, el hígado desempeña una función importante en el metabolismo de hormonas, vitaminas y xenobióticos, en el almacenamiento de metales y vitaminas y en la respuesta inmunitaria.

El principal órgano en la regulación del metabolismo energético es el hígado. Se sitúa entre la vena porta y la cava inferior, recibe tanto la mayor parte de los sustratos energéticos absorbidos por el intestino, como una elevada concentración de las dos principales hormonas reguladoras del metabolismo a corto plazo, la insulina y el glucagón, que produce el páncreas endocrino. Bajo la influencia de estas hormonas y en colaboración con otras, como glucocorticoides, GH y catecolaminas, adapta su actividad a las necesidades energéticas del organismo, de modo que puede ceder tanto energía en forma de glucosa y otros sustratos (ácidos grasos, lipoproteínas, cuerpos cetónicos) como acumularla en forma de glucógeno y lípidos, todo ello en función del estado metabólico del organismo.

FIGURA 3. RUTAS PRINCIPALES DEL METABOLISMO ENERGÉTICO



Nota: Fernández et al., 2010, p.327

### Fase absorptiva

Según lo expresan Fernández et al. (2010, p.327), en esta fase el hígado orienta el metabolismo hacia el anabolismo, de modo que los nutrientes absorbidos se acumulan de manera básica en forma de glucógeno y lípidos. Para ello el hígado actúa de dos modos. En el primer paso los hepatocitos absorben con gran velocidad la glucosa y los ácidos grasos de la vena porta, con independencia de la insulina, lo cual se debe a que expresa el transportador de glucosa GLUT2, insensible a la insulina y bidireccional, lo que le permite controlar la glucemia, ajustando la concentración citosólica de glucosa en los hepatocitos mediante control metabólico. Los ácidos grasos penetran en el hepatocito por difusión, o por proteínas transportadoras no dependientes de insulina.

Como paso siguiente, indican estos mismos autores, Fernández et al. (2010, p. 328), el aumento del ratio insulina/glucagón, que ocurre durante la digestión, actúa sobre los hepatocitos al dirigir la glucosa absorbida hacia la glucogenogénesis, e incrementar la glucólisis para poder sintetizar ácidos grasos a partir de la acetil-coenzima A (acetil-CoA) resultante. Esto último es, en especial, activo, cuando el hígado alcanza su nivel máximo de contenido en glucógeno (alrededor de 100 g). Así, el hígado se comporta como un neutralizador de la hiperglucemia resultante de la absorción. En esta fase también se incorporan al hepatocito los ácidos grasos que se absorbieron (libres o ligados a albúmina) y los restos de quilomicrones procedentes del intestino, y que parcialmente digirió el endotelio vascular.

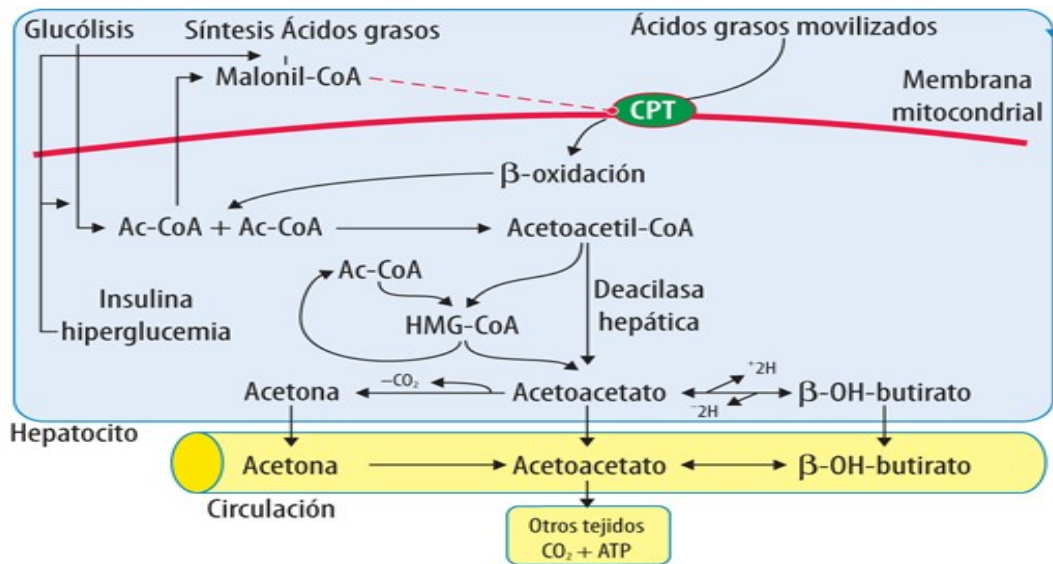
### **Fase postabsortiva**

Una vez que finalizó la absorción de nutrientes, como lo indican Fernández et al. (2010, p.329), el organismo utiliza la glucosa, los ácidos grasos circulantes y las reservas intracelulares de glucógeno y lípidos como fuente de energía. Al reducirse la glucemia, el cociente insulina/glucagón disminuye, y el hígado comienza a dirigir su metabolismo hacia el catabolismo. Normalmente la glucogenólisis es suficiente para aportar glucosa en las primeras 2-6 horas de ayuno. Si se incrementa el tiempo de ayuno, o en casos de ejercicio prolongado, la glucogenólisis continúa, pero comienza a aumentar la importancia de la gluconeogénesis hepática, que libera glucosa hacia el plasma, al disponer de glucosa 6-fosfatasa (G6Pasa, al contrario que el músculo que, carente de esta enzima, usa todo el glucógeno para consumo interno y solo cede a circulación lactato).

Como lo presentan estos mismos autores (Fernández et al., 2010, p.329), si esta situación se prolonga, los adipocitos liberan a la circulación ácidos grasos que el hígado usa para producir una cantidad creciente de cuerpos cetónicos. Esta síntesis se debe a que, cuando la acción de la insulina y la glucólisis se reducen, disminuye la síntesis de malonil-CoA mitocondrial, un inhibidor de la captación mitocondrial de ácidos grasos por el sistema de la carnitina transferasa. Además, como en esta situación se dispone de más ácidos grasos, aparece un exceso de Ac-CoA mitocondrial, que genera acetoacetato gracias a la deacetilasa hepática, pero sobre todo por la formación intermedia de HMG-CoA.

A diferencia de otros tejidos, el hígado no puede usar los cuerpos cetónicos para obtener energía, por lo que todos se ceden a circulación como sustrato energético para otros tejidos, como el corazón, para el que son sustratos favoritos, o el cerebro en caso de hipoglucemia. Una parte del acetoacetato se forma por decarboxilación espontánea de acetona, cuyo olor se puede detectar en aliento y orina si se acumula. El aumento excesivo de cuerpos cetónicos en diabetes y otras situaciones puede producir acidosis, y de esta manera lo comentan Fernández et al. (2010, p.330).

FIGURA 4. MECANISMO DE FORMACIÓN DE CUERPOS CETÓNICOS

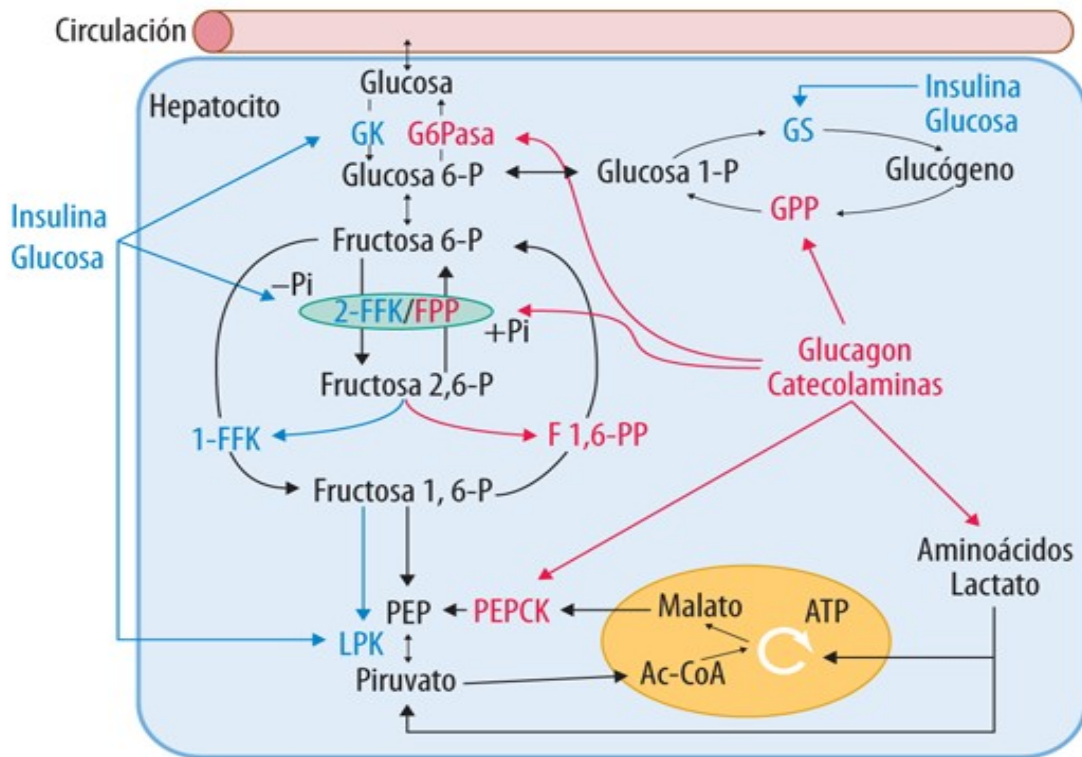


Nota: Fernández et al., 2010, p. 330

### Control del metabolismo energético hepático

A fin de lograr la regulación descrita, Fernández et al. (2010, p.331) comentan que los hepatocitos necesitan coordinar las enzimas responsables de la glucólisis/gluconeogénesis y de la glucogenogénesis/glucoenólisis, para evitar un reciclado metabólico inútil desde el punto de vista energético. Los principales puntos a controlar son la fosforilación/defosforilación de la glucosa, que permite su glucólisis/liberación a plasma, la formación de piruvato/fosfoenolpiruvato, que da paso a la formación de Ac-CoA o al inicio de la gluconeogénesis a partir de lactato y aminoácidos, y la síntesis/hidrólisis del glucógeno. En cuanto a los lípidos, los puntos claves en los hepatocitos son la Ac-CoA carboxilasa (ACC) y la sintasa de ácidos grasos (FAS), necesarias para sintetizar ácidos grasos de novo a partir de Ac-CoA.

FIGURA 5. EFECTO DE HORMONAS Y NUTRIENTES SOBRE LOS PRINCIPALES PASOS ENZIMÁTICOS DEL METABOLISMO ENERGÉTICO



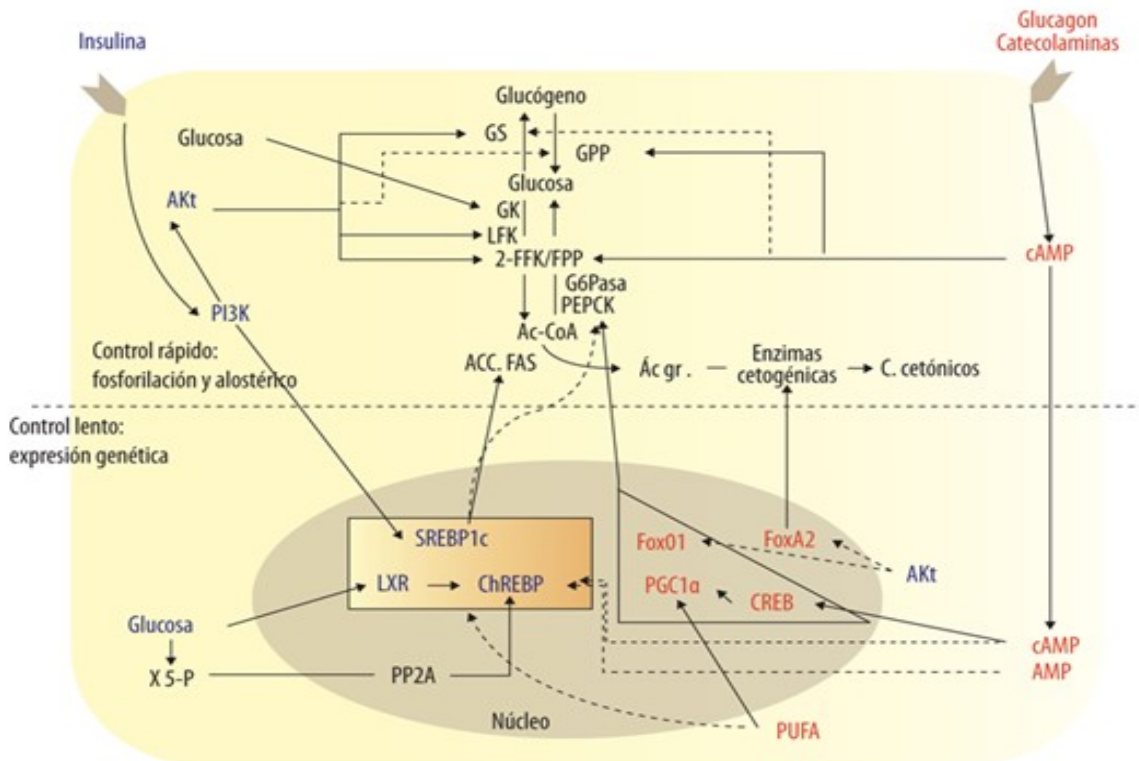
Nota: Fernández et al., 2010, p. 332

En presencia de insulina e hiperglucemia, la enzima glucocinasa (GK) se transloca de núcleo a citosol, y dirige la glucosa a la glucólisis y glucogenogénesis, al disociarse de una proteína reguladora de la GK sensible a glucosa (o a metabolitos de la glucólisis como la fructosa 1-P). Al mismo tiempo, la insulina inhibe la G6Pasa. En la fase postabsortiva estos procesos se invierten para liberar a circulación glucosa no fosforilada procedente de la glucogenólisis y la gluconeogénesis, indicado por Fernández et al. (2010, p.332).

Además, estos mismos autores (Fernández et al., 2010, p.332) mencionan que la hiperglucemia redistribuye la glucógeno sintasa (GS) hacia los gránulos de glucógeno de la periferia de los hepatocitos, junto con fosfatasa PP-1, que estimula la GS, pero inhibe la glucógeno fosforilasa (GPasa). Esto permite el avance de la glucogenogénesis hasta que la aparición de hipoglucemia y hormonas activadoras de la glucogenólisis (glucagón, catecolaminas) activen la GPasa, que por un lado inhibe a la GS y por otro libera glucosa, lo que

disocia los componentes del gránulo. Esto evita que la GS continúe añadiendo glucosa al gránulo (resultaría en un ciclo energéticamente fútil) e impide que la glucogenólisis se continúe hasta agotar las cadenas de glucógeno del gránulo.

FIGURA 6. MECANISMO DE REGULACIÓN DE LAS PRINCIPALES ENZIMAS METABÓLICAS HEPÁTICAS



Nota: Fernández et al., 2010, 333

### Efectos de las hormonas sobre el metabolismo energético

Para Fernández et al. (2010, p.335), los cambios metabólicos que se acaban de describir se deben a la acción de hormonas, tanto insulina como hormonas catabólicas (glucagón, catecolaminas) y de nutrientes energéticamente relevantes, como glucosa y ácidos grasos. Estas acciones incluyen tanto modificaciones rápidas de la actividad de las enzimas como modificaciones en su nivel de expresión, tanto transcripcionales como postranscripcionales (degradación en proteosomas, estabilidad del ARNm).

El efecto de la insulina en los hepatocitos está mediado por las proteínas IRS (del inglés *insulin*: receptor substrate), que al ser fosforiladas por el receptor de insulina activan la enzima PI3 cinasa (PI3K) por acoplamiento, que a su vez estimula las enzimas PDK1 y AKt (o PKB), junto con otras vías intracelulares, como la de las MAP cinasas. Mediante reacciones de fosforilación/defosforilación, estas enzimas conducen a la activación de la GS y la LPK, y a la inhibición de la G6Pasa, lo que con la translocación rápida de la GK activa la glucólisis y la glucogenogénesis.

Además, la insulina aumenta la actividad cinasa de la enzima bifuncional 2-fosfofructokinasa/fructosa bifosfatasa, que, como antes se vio, incrementa la estimulación de la LPK. En cuanto a la glucosa, su principal acción, a corto plazo, en los hepatocitos, consiste en activar la GK para iniciar la glucólisis, y de esta forma lo indican Fernández et al. (2010, p.336).

La glucosa y los lípidos controlan el metabolismo hepático, sobre todo por sus acciones sobre la expresión genética, según Fernández et al. (2010, p.337). Los principales factores de transcripción implicados en la fase absorptiva son la proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos (ChREBP), descubierta al buscar elementos de respuesta a la glucosa en genes enzimáticos, y el regulador del elemento de respuesta a esteroides 1c (SREBP1c). El ChREBP pasa al núcleo y se une al ADN por la glucosa de manera directa y por defosforilación mediada por la fosfatasa PP2A $\delta$ , que es activada por el metabolito de la glucosa, xilulosa-5-fosfato (vía pentosas fosfato). El ChREBP se desactiva durante la fase postabsortiva por fosforilación, en respuesta a las hormonas catabólicas (catecolaminas, glucagón), vía cAMP y AMP (metabolito que aumenta al reducirse la energía disponible por las células).

Durante la fase postabsortiva, ayuno o ejercicio, los principales factores de transcripción activos pasan a ser CREB, FoxO1 y PGC1alfa, conforme a Fernández et al. (2010, p.338), los cuales inducen enzimas gluconeogénicas (PEPCK y G6Pasa) y el FoxA2, que estimula enzimas responsables de  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos y de cetogénesis. Las hormonas catabólicas, a través de cAMP, activan el CREB (elemento de respuesta al cAMP), que coopera con los otros factores, ahora deprimidos (la concentración de insulina disminuyó), e inducen la gluconeogénesis. En esta fase metabólica los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) activan el

factor PGC1 $\alpha$  e inhiben los factores de transcripción SREBP1c y ChREBP, cooperando en la gluconeogénesis y la oxidación de los ácidos grasos, en vez de la lipogénesis y la glucólisis.

### **Fisiología Pancreática**

El páncreas es una glándula mixta, contiene tejido exocrino conformado por células acinares productoras de enzimas digestivas, y también presenta un tejido endocrino compuesto por las células de los islotes de Langerhans, que producen hormonas mantenedoras de la homeostasis de la glucosa. En conjunto, los islotes representan alrededor del 1% del peso de la glándula (Olvera et al., 2008, p.308).

El páncreas está cubierto por una capa de tejido conectivo, rico en células mesoteliales, con finos tabiques que dividen a la glándula en lóbulos. Las células de los islotes están delimitadas, en forma incompleta, por una capa delgada de tejido conectivo reticular que se continúa en el interior de los islotes en escasa cantidad. El tejido endocrino adulto contiene cuatro tipos celulares diferentes, con mayor densidad en la zona de la cola. Estas células son: células productoras de insulina o  $\beta$ , que representan el 70%; células productoras de glucagón o  $\alpha$ , que representan el 20%; células productoras de somatostatina o  $\delta$ , que representan entre el 5 y el 10%, y células productoras del polipéptido pancreático o PP, que abarcan alrededor del 2% (Olvera et al., 2008, p.308).

De acuerdo con Chacón (2018, p.380), al igual que otros polipéptidos, la insulina es sintetizada como una prohormona, la preproinsulina en el retículo endoplasmático rugoso. A dicha molécula se le somete a un doblaje y se añaden enlaces disulfuro para formar la proinsulina; esta, entonces, es almacenada en gránulos secretorios. El polipéptido de la proinsulina contiene dos cadenas de aminoácidos, las cadenas A y B, unidas por un péptido llamado el *péptido C*, que facilita el doblaje de la proteína. Según el autor, en el momento de la secreción dos proteasas se encargan de escindir su unión, de manera que las dos son secretadas separadas en 90-97% de las ocasiones. El péptido C puede ser medido a nivel sérico para valorar la función de las células B de los pacientes que reciben insulina exógena.

La insulina en el torrente sanguíneo tiene una vida media aproximada de 5 minutos. La insulina se adhiere a receptores de insulina, y cierta cantidad es endocitada y procesada por proteasas. Las funciones de la insulina se dividen en funciones rápidas (segundos), intermedias (minutos) y retardadas (horas), según lo describe Chacón (2018, p.381).

- Las acciones rápidas son: aumento del flujo intracelular de glucosa, aminoácidos y potasio en las células sensibles a la insulina.
- Las acciones intermedias son: aumento de la síntesis de proteínas, inhibición de la degradación proteínica y de enzimas gluconeogénicas, activación de enzimas glucolíticas y de la glucógeno sintetasa.
- El efecto retardado es el aumento de los mRNAs, encargados de funciones lipogénicas.

De esta forma, Chacón (2018, p.381) nos indica que la insulina actúa en los receptores de insulina, los cuales están conformados por dos subunidades, una alfa y una beta. La unidad alfa se encuentra en el área extracelular y la beta transmembranal e intracelular. La porción intracelular de la unidad  $\beta$  tiene actividad intrínseca como tirosina quinasa. Al unirse la insulina, se produce una autofosforilación de la subunidad  $\beta$  en los residuos de tirosina, lo cual desencadena futuras fosforilaciones y desfosforilaciones intracelulares, necesarias para la generación de las funciones previamente descritas.

La secreción de insulina está regulada por distintos factores, y Chacón (2018, p.382) lo señala de la siguiente forma:

“el factor más importante de la regulación es la concentración de glucosa sérica. La glucosa entra a las células B por medio de transportadores GLUT2. Intracelularmente se metaboliza por medio del ciclo de Krebs para la formación de moléculas de ATP. El ATP generado inhibe el canal sensible a ATP de  $K^+$ , lo cual disminuye el flujo de salida de potasio. El aumento intracelular de  $K^+$  despolariza a la célula, lo cual abre los canales

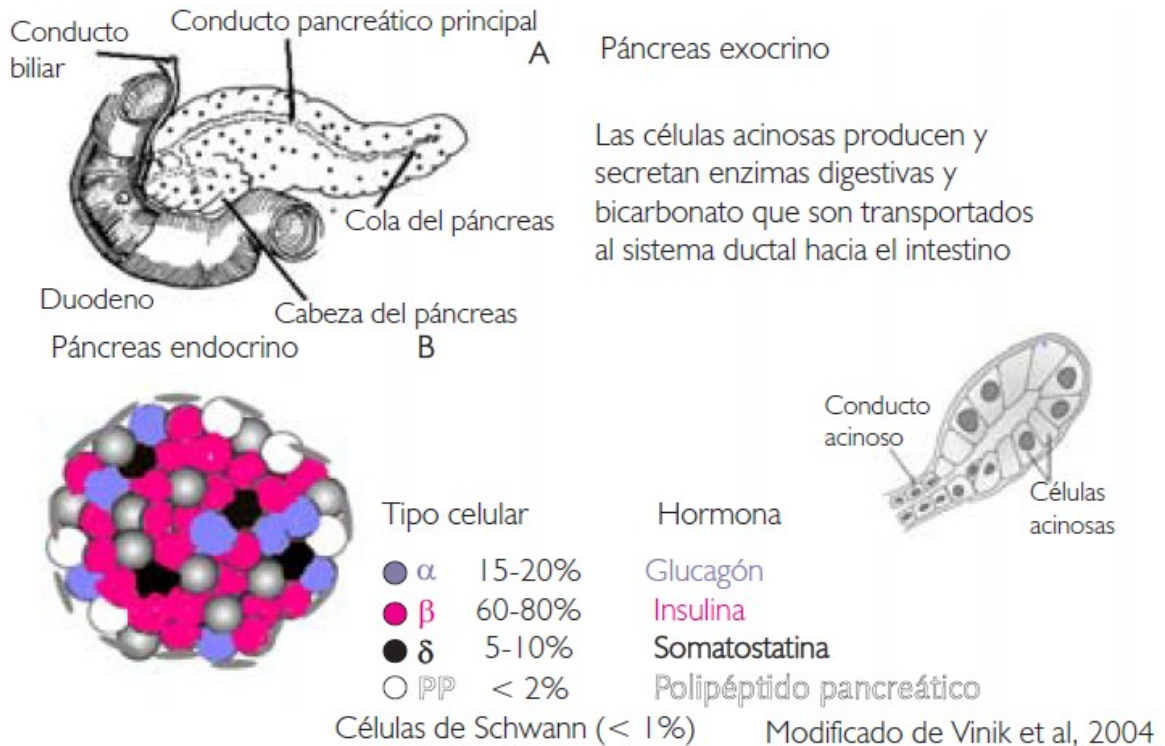
mediados por voltaje de  $\text{Ca}^{2+}$ . El flujo de entrada de calcio facilita la exocitosis de la reserva intracelular de los gránulos de insulina”.

De esta manera, se logra estabilizar y regular la concentración de la glucosa sérica, la cual es de mucha importancia, ya que cumple funciones vitales en diferentes órganos.

Debido a la amplia gama de funciones que posee la insulina, muchos otros factores, además de la glucosa, son capaces de modular su secreción. Entre los factores estimulantes se incluyen: aminoácidos (arginina, leucina),  $\beta$ -cetoácidos (acetoacetato), hormonas intestinales (GIP, GLP-1, gastrina, secretina, CCK), acetilcolina, sulfonilureas y estimulantes de los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos como la teofilina (Chacón, 2018, p.383).

El preproglucagón es una prehormona que se encuentra en las células A pancreáticas, en las células L del tracto gastrointestinal inferior y en el cerebro. En el páncreas se procesa a glucagón y al fragmento mayor de proglucagón (MPGF). El glucagón se caracteriza por ser una hormona catabólica, estimula la glucogenólisis, la gluconeogénesis, la lipólisis y la cetogénesis. El mecanismo de acción es a través de receptores proteínas G, subtipos  $G_s$  y  $G_q$  en el hígado (Chacón, 2018, p.384).

FIGURA 7. REPRESENTACIÓN DE LA ANATOMÍA E HISTOLOGÍA PANCREÁTICA



Nota: Olvera et al., 2008, p.308

### Endocrinología

En los últimos años se han vislumbrado las verdaderas funciones de las glándulas. Según Dorantes et al. (2016, p.25), puede decirse que en la segunda mitad del siglo XX los conocimientos sobre la endocrinología avanzaron tanto como los logros en inmunología y genética, lo cual ha puesto en evidencia la íntima relación entre el sistema nervioso y el sistema endocrino. Además, estos mismos autores refieren que los estudios realizados por De Dominicis, Mering y Minkowsky en relación con el páncreas y la diabetes mellitus, proyectaron en el campo de la investigación clínica un rayo de luz inesperado.

La liberación de mensajeros químicos fue demostrada en 1921 por Loewi, lo que le valió el premio Nobel, con su concepto de *sustancia vagal*. Como también señalan Dorantes et al. (2016, p.28), en 1953, Sanger estableció la secuencia de aminoácidos, que constituyen la estructura de la insulina. La insulina fue una hormona proteínica muy estudiada, no solo porque fue una de las primeras hormonas descubiertas, sino porque la bioquímica del metabolismo

intermediario fue desarrollada en la primera mitad del siglo XX, y así lo muestra Jácome (2017, p. b47), cuando Rachmiel Levine había propuesto que el control del metabolismo de los azúcares, por parte de la insulina, se debía a que esta regulaba su transporte hacia el interior de la célula, y empezó a considerarse que las señales proteínicas y de pequeños péptidos interactuaban con la membrana celular.

Por otra parte, Jácome (2017, p.48) aporta que parte del conocimiento endocrino pionero se obtuvo antes de la Segunda Guerra Mundial, pues se desarrolló la bioquímica en esta época, cuando se descubrieron muchas enzimas del metabolismo intermediario. La glucólisis hepática y muscular, parte importante de la utilización de la glucosa, el metabolismo del ácido láctico, la síntesis de glucógeno y la neoglucogénesis, serían materia de estudio para muchos científicos. Además, este mismo autor resalta el descubrimiento del ciclo de Krebs (o de los ácidos tricarboxílicos) en las mitocondrias, responsables de la fosforilación oxidativa y de la generación de ésteres fosfóricos de alta energía, como el adenosíntrifosfato o ATP. También Houssay descubriría el efecto hiperglucemiante de la hipófisis anterior. Es importante recordar que varios de estos fisiólogos y bioquímicos recibieron también un premio Nobel.

### **Diabetes Mellitus**

En el presente apartado se utilizará como autores principales a Islas y Revilla (2013), ya que ellos definen de forma clara y precisa los conceptos de más interés para el desarrollo de esta investigación.

La diabetes mellitus por sí sola no define la enfermedad, pero a nivel de la práctica cualquier trastorno que produzca elevación de la glucosa plasmática, después de ayuno, tiende a denominarse *diabetes mellitus*. En términos más concretos, Islas y Revilla (2013, p.3) lo definen de esta manera: “la diabetes mellitus es una enfermedad determinada genéticamente, en la que el sujeto que la padece tiene alteraciones del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, junto con una relativa o absoluta deficiencia en la secreción de insulina y con grados variables de resistencia a ésta”.

Esta enfermedad es conocida por parte de Pérez y Berenguer (2015, p.374), y la definen como una enfermedad crónica no transmisible, que ha sido considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un grave problema de salud por resolver en todo el orbe. Además, nos indican que esta enfermedad ha tenido un incremento considerable en los últimos tiempos, pues de 30 millones de afectados en 1995 hasta hoy día ha ascendido a 347 millones, con tendencia a seguir aumentando, pues se estima que en el 2030 llegue a 366 millones, con el consiguiente impacto económico y social que trae aparejado.

Cuando la enfermedad alcanza pleno desarrollo, los autores indican que se caracteriza por hiperglucemia en ayunas y, en la mayoría de pacientes con larga evolución de la enfermedad, por complicaciones microangiopáticas, en especial renales y oculares, así como macroangiopatía con afección de arterias coronarias, enfermedad vascular periférica y neuropatía. Hasta ahora se indica que la diabetes es no solo la simple elevación de glucosa en sangre, sino un trastorno muy heterogéneo que implica varias anormalidades (Islas y Revilla, 2013, p.8).

Desde otra perspectiva, Pérez y Berenguer (2015, p.375) también aportan sobre esta enfermedad que, sin tratamiento, esta progresa hacia la deshidratación, la hiperosmolaridad, la cetoacidosis, el coma o la muerte (si el déficit de insulina es lo predominante) o hacia complicaciones crónicas con aceleración de la aterosclerosis (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica), aparición de microangiopatía (enfermedad renal diabética y retinopatía diabética) y la neuropatía, en los casos que evolucionan durante largo tiempo, donde el déficit relativo de la acción de la insulina y su resistencia es progresivo.

Las principales enfermedades que se asocian a la diabetes mellitus, indican Pérez y Berenguer (2015, p.375) en estos pacientes son la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica. Se informa, además, que aproximadamente el 25% de las personas con insuficiencia renal crónica son diabéticos, y que alrededor del 26% presentan retinopatías (4% de ellas proliferativas), por lo cual del 2 al 3 % llegan a la ceguera. Por otro lado, se plantea que entre 1 y 2% de las amputaciones, fundamentalmente de los miembros inferiores, y de forma general la mitad de estas, de tipo vascular, se efectúan a personas diabéticas.

Según la Asociación Americana de Diabetes, hace la siguiente clasificación:

- Diabetes mellitus de tipo 1

- a) Autoinmune (con presencia de anticuerpos).

- b) Idiopática.

- Diabetes mellitus de tipo 2.

- a) Hiperinsulinismo (debido a una insulinoresistencia).

- b) Disminución de la producción de insulina (debido a un defecto parcial de las células B).

- Otros tipos específicos de diabetes.

- a) Defecto genético de la célula B.

- b) Defecto genético en la acción de la insulina.

- c) Enfermedades del páncreas exocrino (pancreatitis, traumas del páncreas, neoplasia del páncreas, fibrosis quística, hemocromatosis y pancreatocistoma fibrocalculosa, entre otras).

- d) Endocrinopatías (acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostatina y aldosteronoma).

- e) Inducida por medicamentos (glucocorticoides, vacor, ácido nicotínico, hormonas tiroideas, agonistas beta adrenérgicos, tiazidas, fenitoína e interferón, entre otros).

- f) Infecciones (rubéola congénita, citomegalovirus y ciertos enterovirus).

- g) Formas poco comunes de diabetes mellitus mediada inmunológicamente (síndrome del hombre rígido y anticuerpos contra receptor de insulina).

- h) Otros síndromes genéticos algunas veces asociados con la diabetes (Down, Klinefelter, Turner, así como porfiria y corea de Huntington, entre otros).

- Diabetes mellitus gestacional.

## **Epidemiología de la diabetes mellitus**

En la actualidad, el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 se establece básicamente bajo criterios epidemiológicos. Nos mencionan Islas y Revilla (2013, p.48) que la Organización Mundial de la Salud y la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) han llegado al acuerdo de diagnosticar diabetes en función de los valores de glucosa en sangre en ayuno o posterior a una carga de glucosa, administrada por vía oral. Se ha establecido, como punto de corte, una concentración sérica de glucosa en ayuno mayor o igual a 7 mmol/L-1 (126 mg/dL-1) o mayor o igual a 11.1 mmol/L-1 (200 mg/dL-1), dos horas después de una carga de glucosa.

Se considera a la diabetes, según Islas y Revilla (2013, p.50), como un conjunto de enfermedades metabólicas que se manifiestan por hiperglucemia, secundaria a resistencia a la insulina, falla en la producción de insulina o ambas. La diabetes es, entonces, un continuo entre la tolerancia normal a la glucosa y la presencia manifiesta de hiperglucemia en ayuno. Por ello, se han establecido los diagnósticos de alteración de la glucosa en ayuno y de intolerancia a la glucosa. El primero se refiere a una concentración de glucosa en ayuno menor de 7 mmol/L-1 (126 mg/dL-1), pero mayor de 6.1mmol/L-1 (110 mg/dL-1). La intolerancia a la glucosa se refiere a una concentración de glucosa dos horas después de una carga de 75 gramos de glucosa administrada por vía oral, mayor o igual a 7.8 mmol/L-1 (140 mg/dL-1), pero menor de 11.1 mmol/L-1 (200 mg/dL-1).

### **Ocurrencia de la diabetes mellitus: incidencia, prevalencia**

La ocurrencia de la diabetes mellitus se puede medir de dos formas fundamentales: la incidencia y la prevalencia, y así lo muestran Islas y Revilla (2013, p.52). La incidencia se refiere a la transición del estado de no enfermedad al estado de enfermedad (se evita el uso de población sana, ya que puede padecer otra enfermedad, no necesariamente relacionada con la diabetes). Se mide a través de la tasa de incidencia, que se expresa en función al recíproco del tiempo (habitualmente año-1) y que representa la velocidad de transición. También se puede medir la incidencia como el riesgo o incidencia acumulada, que es una proporción que oscila de cero a uno. Mide la probabilidad de que una persona enferme de diabetes en un tiempo determinado, por lo que siempre es necesario explicitar el tiempo (ejemplo: incidencia a cinco años).

La tasa de incidencia varía en poblaciones y se relaciona con la exposición a factores de riesgo. En los indios pima de Estados Unidos de América (EUA) se ha notificado una incidencia de 63 por 1 000 años persona, que contrasta con la de los mexicano-americanos en San Antonio, Texas, en EUA (27 por 1 000 años persona), o la de los mexicanos en la ciudad de México (13 por 1 000 años persona). En EUA se ha estimado que el riesgo de por vida de desarrollar diabetes es de 32,8% en hombres y de 38,5% en mujeres; este riesgo (o incidencia acumulada) es mayor en la población de ascendencia hispana, 45,4% en hombres y 52,5% en mujeres, según Islas y Revilla (2013, p.53).

Este riesgo se incrementa ante la presencia de prediabetes, de forma tal que la incidencia acumulada a un año de diabetes varía entre 1,8 y 16,8% a nivel mundial en sujetos con intolerancia a la glucosa (de 4,4 a 6,4% si solo se tiene intolerancia a la glucosa, pero no alteración de la glucosa en ayuno). El riesgo oscila entre 1,6 y 34% ante la presencia de alteración de la glucosa en ayuno (6.1 a 9.2% si esta no se acompaña de intolerancia a la glucosa). El riesgo varía entre 10 y 15% si coincide la alteración de la glucosa en ayuno con la intolerancia a la glucosa (Islas y Revilla, 2013, p.55).

La otra medición de la ocurrencia de la enfermedad es la prevalencia. Nos mencionan Islas y Revilla (2013, p.56) que la prevalencia es una proporción que oscila también entre cero y uno, y se refiere a la probabilidad de estar enfermo en un momento dado. La prevalencia se ve influenciada por la incidencia, la velocidad de enfermarse, y por la duración de la enfermedad; es decir la curación o la letalidad. En enfermedades como la diabetes mellitus, que no tiene curación, la mayor sobrevivencia de las personas con la enfermedad hace que se incremente la poza de sujetos enfermos y, por ende, la probabilidad de estar enfermo en un momento dado. La prevalencia de diabetes a nivel mundial oscila entre 3 y 4%, y es mayor en los países desarrollados.

Como lo señalan Acosta et al. (2013, p.93), el adulto mayor diabético es un problema de gran trascendencia sanitaria, justificada por su elevada prevalencia. Las dificultades para el diagnóstico, tratamiento y educación hacen que requiera de una evaluación integral de su estado físico y su capacidad funcional, pues las complicaciones agudas y crónicas son más frecuentes y

graves. Por lo tanto, merece mayor interés por parte de la población científica, para evitar complicaciones de salud en este ámbito de edad.

### **Factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus**

Los principales factores de riesgo para la diabetes, identificados por Islas y Revilla (2013, p.57), son la edad (a mayor edad se incrementa el riesgo), el sobrepeso o la obesidad, los antecedentes familiares de primer grado, el sedentarismo, el pertenecer a un grupo étnico de alto riesgo y el haberse identificado prediabetes con anterioridad. Otros factores de riesgo son la diabetes gestacional, haber dado a luz un bebé mayor de 4 kg y la hipertensión arterial.

También estos autores (Islas y Revilla, 2013, p.59) detallan que la hipertrigliceridemia ( $> 2,82$  mmol/L o 250 mg/dL), que tiene niveles séricos bajos de colesterol de alta densidad (HDL  $< 0,9$  mmol/L o 35 mg/dL), el síndrome de ovarios poliquísticos y la historia de enfermedad vascular también han sido considerados factores de riesgo para la diabetes. Sin duda alguna, los estilos de vida son el principal factor de riesgo para el desarrollo de diabetes, y se ha estimado que el 90% de los casos pueden atribuírseles a dicha causa.

El peso al nacer también se ha asociado con la diabetes, incluyen Islas y Revilla (2013, p.60), de forma tal que individuos con bajo peso al nacer tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes, y la obesidad en la edad adulta incrementa el riesgo de presentar síndrome metabólico. En la población mexicana, la hipertensión arterial y la obesidad central incrementan de forma sinérgica el riesgo de presentar diabetes.

Recientemente se ha introducido el concepto de *síndrome metabólico*, para expresar un conjunto de estados nosológicos que comparten una base fisiopatológica común de resistencia a la insulina, pero con diferente expresión fenotípica, lo cual es expuesto por Islas y Revilla (2013, p.61), y se observa que en pacientes con síndrome metabólico el riesgo de desarrollar diabetes es en promedio tres veces mayor.

## **Complicaciones de la diabetes mellitus**

Sin duda alguna, la importancia de la diabetes mellitus radica en la presencia de complicaciones. Las manifestaciones de la historia natural de la enfermedad, las complicaciones de la diabetes son las que conducen a la discapacidad y a la muerte. Estudios recientes han mostrado que el manejo estrecho de la diabetes disminuye o evita la presencia de complicaciones, mejorando la calidad de vida del paciente e incrementando su sobrevivencia. No obstante, el manejo estrecho de la glucosa en la diabetes tipo 2 no parece disminuir la mortalidad y sí incrementa el riesgo de hipoglucemia.

Los diabéticos tienen una mortalidad por enfermedad cardiovascular dos a cuatro veces mayor; así lo señalan Islas y Revilla (2013, p.63); además, aportan que la cardiopatía isquémica se presenta entre el 7,5 y el 20% de las personas con diabetes mayores de 45 años de edad. Del 50 al 75% de las muertes en los diabéticos son por cardiopatía isquémica. En México, el 7% de los pacientes con diabetes pueden tener isquemia miocárdica silente, la cual se incrementa con la edad y con el tiempo de duración de la diabetes.

Adicionalmente, agregan los autores (Islas y Revilla, 2013, p.65) que dos terceras partes de los diabéticos padecen hipertensión, y el riesgo de enfermedad vascular cerebral es dos a cuatro veces mayor. El 15% de los diabéticos tipo 2 fallecen por un evento cerebro-vascular. Entre el 60 y el 70% de los diabéticos tienen formas leves o graves de daño neurológico, el cual a menudo incluye alteraciones en la sensibilidad o dolor en manos y pies. Las formas graves de neuropatía son una causa contribuyente mayor de amputación de miembros inferiores. La neuropatía autonómica puede ocasionar disfunción vesical e intestinal, impotencia, y puede afectar al corazón.

Más de la mitad de las amputaciones de miembros inferiores ocurren en personas con diabetes, conforme lo comentan Islas y Revilla (2013, p.67); los diabéticos tienen de cuatro a ocho veces mayor riesgo de presentar enfermedad vascular periférica. La prevalencia de esta afección se incrementa con el tiempo de duración de la enfermedad. La diabetes es la principal causa de insuficiencia renal crónica avanzada, y contribuye con cerca del 40% de los casos nuevos. Es la principal causa de ceguera en adultos de 20 a 74 años de edad. Después de 15 años

con diabetes, el 2% de los enfermos quedan ciegos, mientras que el 10% desarrolla problemas visuales graves, secundarios a retinopatía, glaucoma y catarata.

### **Morbilidad y Mortalidad**

Otra forma de evaluar la ocurrencia de la diabetes es a través de la morbilidad, la cual es una mezcla de la incidencia (casos nuevos) y de la prevalencia (casos existentes). Según las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2016), 422 millones de adultos en todo el mundo tenían diabetes en 2014, frente a los 108 millones de 1980. La prevalencia mundial (normalizada por edades) de la diabetes casi se ha duplicado desde ese año, pues ha pasado del 4,7% al 8,5% en la población adulta.

Ello supone, también, un incremento en los factores de riesgo conexos, como el sobrepeso o la obesidad. En la última década, la prevalencia de la diabetes ha aumentado más deprisa en los países de ingresos bajos y medianos que en los de ingresos altos. En el 2012, la diabetes provocó 1,5 millones de muertes. Un nivel de glucosa en la sangre superior al deseable provocó otros 2,2 millones de muertes, al incrementarse los riesgos de enfermedades cardiovasculares y de otro tipo. Un 43% de estos 3,7 millones de muertes ocurren en personas con menos de 70 años, según datos brindados por la OMS (2016).

De acuerdo con Islas y Revilla (2013, p.69), la mortalidad es dos veces mayor en las personas adultas con diabetes, por lo que refleja de manera indirecta, tanto la incidencia como la letalidad de la enfermedad. El riesgo de morir se incrementa dos veces en los pacientes diabéticos que tienen una enfermedad vascular. Se incrementa de dos a cuatro veces en aquellos con nefropatía, sobre todo cuando ya hay elevación de creatinina en sangre. En pacientes con neuropatía, el riesgo es 31% mayor, pero si ya ameritó amputación, el riesgo es dos veces mayor.

Los pacientes con retinopatía diabética también tienen un mayor riesgo de morir, conforme a los mismos autores Islas y Revilla (2013, p.71), que va del 37% de exceso de riesgo en aquellos con retinopatía no proliferativa moderada, hasta dos veces mayor riesgo en aquellos con retinopatía proliferativa moderada o alta. Una medida que conjunta la carga dada por la morbilidad y la mortalidad son los años de vida perdidos ajustados por discapacidad (AVISA). A

nivel mundial, la diabetes ocupó el puesto 14 en el 2010. Sin embargo, en América Latina, la diabetes ocupa el tercer lugar en cuanto a números de AVISA perdidos hoy en día.

### **Prevención de la diabetes mellitus**

Estudios recientes han mostrado, según lo explicado por Islas y Revilla (2013, p.72), que la diabetes mellitus puede prevenirse en sujetos con alto riesgo de desarrollarla, al cambiar sus estilos de vida, básicamente la dieta y la actividad física, y disminuyendo la obesidad. El uso de hipoglucemiantes orales, así como otros medicamentos como estrógenos, hipolipemiantes, antihipertensivos o para el manejo de la obesidad, han mostrado un efecto benéfico para prevenir la diabetes, aunque este efecto no es tan efectivo como el alcanzado con los cambios en los estilos de vida.

De la misma manera indican estos autores (Islas y Revilla, 2013, p.72) que diversos estudios están conduciéndose en la actualidad con la intención de prevenir la diabetes. El ejemplo más claro de prevención de diabetes ha sido el Programa de Prevención de Diabetes (DPP) en EUA, con un grupo de intervención con cambios en los estilos de vida, un grupo de intervención con metformina, y un grupo placebo de control. Diez años después de concluido el estudio, el seguimiento de los pacientes ha mostrado una reducción en el riesgo de desarrollar diabetes, del 34% en el grupo de intervención con cambios en los estilos de vida, y del 18% en el grupo de intervención con metformina.

### **Ejercicio físico en el paciente con diabetes mellitus**

Para Rodríguez y Licea (2010), el ejercicio físico constituye uno de los métodos más antiguos empleados en el tratamiento de la diabetes mellitus, y es fundamental, junto con la dieta, la educación y el empleo de fármacos hipoglucemiantes (p.182).

Se recomiendan los ejercicios aerobios en pacientes con diabetes mellitus, aunque actualmente el uso de ejercicios de resistencia con pequeñas cargas no está contraindicado en los diabéticos no complicados. Su práctica sistemática trae múltiples beneficios al paciente con diabetes mellitus, entre los que se destaca la mejoría del control metabólico, así como el retraso en la aparición de enfermedades cardiovasculares, y la mejoría en el bienestar y la calidad de vida

de aquellos que lo practican, entre otros. Además, en los no diabéticos puede ayudar a prevenir la enfermedad (Rodríguez y Licea, 2010, p.182).

Rodríguez y Licea (2010, p.186), mencionan que, según las Guías de la Asociación Latinoamericana de Diabetes [ALAD], un programa de ejercicio para las personas con diabetes mellitus tipo 2 debe aspirar a obtener las metas siguientes:

- A corto plazo: cambiar el hábito sedentario, mediante caminatas diarias al ritmo del paciente.
- A mediano plazo: la frecuencia mínima deberá ser tres veces por semana en días alternos, con una duración mínima de 30 min cada vez.
- A largo plazo, aumento en frecuencia e intensidad, conserva las etapas de calentamiento, mantenimiento y enfriamiento. Se recomienda el ejercicio aerobio (caminar, trotar, nadar, ciclismo, entre otros).

Así mismo, Rodríguez y Licea (2010, p.187) destacan la importancia de tener presentes algunos lineamientos generales, útiles en la regulación de la respuesta de la glucemia a la actividad física, entre los que se pueden señalar:

#### 1. Control metabólico antes del ejercicio.

- Evitar realizar ejercicios, si la glucemia en ayunas es  $> 250$  mg/dL (13,8 mmol/L), si se confirma una cetosis presente; o si la glucemia es  $> 300$  mg/dl (16,6 mmol/L), independientemente de que haya o no una cetosis o cetoacidosis.
- Ingerir carbohidratos antes del ejercicio si la glucemia es  $< 100$  mg/dL (5,5 mmol/L).

2. Monitorear la glucosa sanguínea antes y después del ejercicio (o durante si se considera necesario).

- Identificar el momento que es necesario modificar la ingesta de alimentos o la dosis de insulina.
- Aprender cuál es la respuesta glucémica ante diferentes condiciones del ejercicio.

3. Ingesta de alimentos.

- Consumir carbohidratos de absorción rápida cuando sea necesario, para evitar cuadros de hipoglucemia.
- Disponibilidad de alimentos (carbohidratos) durante y al finalizar el ejercicio.

Los beneficios del ejercicio físico aerobio y de resistencia han sido descritos por varios investigadores, tal como lo hacen Rodríguez y Licea (2010, p.189), donde ellos muestran seguidamente un resumen de lo obtenido mediante el ejercicio:

- Mejoría de la sensibilidad a la insulina, lo que disminuye la insulinemia basal y posprandial.
- Aumento de la utilización de glucosa por el músculo: esto contribuye a evitar la hiperglucemia.
- Reducción de las necesidades diarias de insulina o de las dosis de hipoglicemiantes o normoglicemiantes orales.
- Mejoría en los estados de hipercoagulabilidad y las alteraciones de la fibrinólisis.
- Mejoría de la respuesta anormal de las catecolaminas al estrés.

- Aumento del gasto energético y de la pérdida de grasa, que contribuye a controlar el peso corporal y evita la obesidad.
- Mejoría en general de la presión arterial y función cardíaca.
- Contribución a mejorar los niveles de las lipoproteínas de alta densidad (HDL colesterol) y a disminuir los niveles de colesterol total y de los triglicéridos.
- Reducción de la incidencia de algunos tipos de cáncer.
- Disminución de la osteoporosis.
- Preservación del contenido corporal de la masa magra, aumento de la masa muscular y de la capacidad para el trabajo.
- Aumento de la elasticidad corporal.
- Contribución a mejorar la imagen corporal.
- Mejoría de la sensación de bienestar y la calidad de vida.
- Evita la ansiedad, la depresión y el estrés.
- Reducción a largo plazo del riesgo de complicaciones de la diabetes mellitus.

## **Epidemiología Molecular De La Diabetes Mellitus**

La diversidad o variabilidad genética se debe a cambios en la secuencia de bases nitrogenadas en el ADN (ácido desoxirribonucleico), como lo comparten Islas y Revilla (2013, p.73), y es lo que determina las diferencias fenotípicas entre individuos. Aunque algunos cambios en la secuencia del ADN, o particularmente dentro de la secuencia de un gen, conocidos como “mutaciones” o alelos raros, son directamente responsables o causantes de enfermedades genéticas, existen otras variaciones en la secuencia del ADN que pueden no tener efecto fenotípico fisiológico, y son los que se conocen como “polimorfismos”, o también llamados *marcadores genéticos*.

El polimorfismo se puede presentar tanto en regiones de ADN que codifican para proteínas (regiones codificadoras o regiones génicas) como en regiones no codificadoras, así como en regiones intergénicas del genoma, tema comentado por Islas y Revilla (2013, p.74). Los polimorfismos pueden consistir en la variación de una sola base nitrogenada en el ADN o, menos frecuentemente, de decenas, cientos o miles de pares de bases. Cada genoma contiene alrededor de cuatro millones de variantes en la secuencia del ADN.

La gran mayoría de las variantes en la secuencia son polimorfismos de un solo nucleótido, aseguran Islas y Revilla (2013, p.74); además, se ha estimado que el genoma contiene aproximadamente 3.5 millones de polimorfismo de un solo nucleótido, perolas variaciones estructurales afectan a un mayor número de nucleótidos en el genoma, simplemente por su tamaño, ya que las variaciones estructurales incluyen deleciones, inserciones, duplicaciones y reordenamientos de grandes segmentos de ADN.

Las variaciones estructurales pueden ser ganancias en el número de copias (inserciones o duplicaciones) o pérdidas (deleciones o genotipos nulos) y de manera global se les conoce como variaciones en el número de copias, señalan los mismos autores (Islas y Revilla, 2013, p.75).Aun cuando el polimorfismo se localice en una secuencia codificadora, el cambio puede no tener consecuencias funcionales en el producto proteico, ya sea porque el cambio no altera la secuencia primaria de aminoácidos de la proteína o porque la variación ocurre en una región de la proteína que no es esencial para su función.

La enfermedad genética es la más obvia, y a menudo la más extrema manifestación de la variabilidad genética entre individuos, opinan Islas y Revilla (2013, p.75). Sin embargo, los polimorfismos son los responsables de la variabilidad fenotípica en la anatomía, la fisiología, la respuesta terapéutica o reacciones adversas a medicamentos, la susceptibilidad a infección, la predisposición a enfermedades y también de la variabilidad en la personalidad, la capacidad atlética y el talento artístico.

### **Prediabetes**

La prediabetes es un estado de alto riesgo para padecer diabetes. Definida por Islas y Revilla (2013, p.76) como variables de hiperglucemia más altas de lo normal, pero no con cifras diagnósticas de diabetes. De las personas con prediabetes, entre el 5 y el 10% progresan a diabetes, y en misma proporción regresan a normoglucemia. La prevalencia se ha incrementado en el mundo entero, y los expertos han proyectado que más de 470 millones serán prediabéticos para el 2030. La prediabetes se ha asociado con presencia simultánea de resistencia a la insulina y anomalías o disfunción de las células, que son evidentes antes de la que la glucosa inicie su elevación en la sangre.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA), a partir de los resultados del Programa de Prevención de Diabetes, el 27 de marzo de 2003 tomó una posición y aceptó el término de *prediabetes*, que define como “condición común que va en aumento y en la cual las concentraciones de glucosa son más altas de lo normal”, agregan Islas y Revilla (2013, p.76), pero los sujetos no son diabéticos conocidos, y se puede identificar al través de una prueba de tolerancia oral a la glucosa de 2 h poscarga para detectar la intolerancia a la glucosa, o bien con la presencia de anomalías de glucosa de ayuno o glucosa de ayuno alterada.

Según estos mismos autores (Islas y Revilla, 2013, p.77), la prediabetes puede ser una fase intermedia en cualquier proceso de las enfermedades reconocidas que se asocian con la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 y, por lo tanto, están relacionadas con el síndrome metabólico, el cual incluye obesidad (especialmente abdominal o visceral), dislipidemia,

triglicéridos elevados, bajos niveles de colesterol de lipoproteína de alta densidad, e hipertensión arterial.

### **¿Cómo pueden cambiarse los hábitos para prevenir diabetes?**

Se ha demostrado que es posible cambiar hábitos que modifican los factores de riesgo, comentan Islas y Revilla (2013, p.78), como, por ejemplo, diversas experiencias han logrado involucrar centros escolares, padres de familia, población, iniciativa privada, servicios de salud y Gobierno en las localidades en las que se han aplicado estas medidas en la búsqueda de un objetivo común: mejorar las expectativas de salud. Se considera que la edad crucial en la que aún es posible cambiar los hábitos es entre los 5 y los 12 años de edad. Los niños en edad escolar están en la fase de aprendizaje de nuevas costumbres y hábitos.

### **Bases para el diagnóstico y el tratamiento de la diabetes mellitus**

A nivel mundial, el panorama epidemiológico ha cambiado en las últimas décadas, y las enfermedades crónicas y degenerativas han sustituido a las enfermedades infecciosas. Según Islas y Revilla (2013, p.79), la razón del cambio se debe a varios factores, como la mejoría del estado de salud de la población en general, el aumento demográfico en todos los países y el aumento del promedio de vida, que favorece la longevidad de un cada día mayor número de individuos, con el consiguiente aumento de las patologías crónicas y degenerativas, y de ellas, en lugares predominantes, la diabetes mellitus y las enfermedades cardiovasculares.

Hoy en día son incontables los documentos que se publican en las más connotadas revistas médicas, con alto índice de impacto, que abordan los resultados de las investigaciones básicas y clínicas realizadas solo en diabetes mellitus, y que hacen prácticamente imposible al médico leerlas diariamente. Por lo tanto, el personal de salud debe hacer el mayor esfuerzo por mantenerse lo más actualizado posible, para ejercer una práctica clínica más eficiente, y le dé mayor utilidad a la población.

Resulta impresionante, para todo el personal del área de la salud, la forma creciente de los casos de diabetes mellitus que se diagnostican, a nivel mundial, en todos los niveles de atención cada día y, para formarnos un criterio más sólido, se presentan los datos aportados por la Asociación Americana de Diabetes (ADA), en la que, sin duda, resaltan datos muy singulares que se muestran a continuación.

De acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes, en el 2013, indica que, del 90 al 95% de todos los tipos de diabetes, se presentan en personas mayores de 40 años de edad, aunque en la actualidad ya está cambiando esta epidemiología, pues hay sujetos adolescentes y niños con este tipo de diabetes. Además, se afectan individuos con historia familiar y factores de riesgo asociados, como edad, obesidad, sedentarismo y dieta inadecuada.

### **Prevalencia total de diabetes y prediabetes**

Los siguientes datos fueron recopilados por Islas y Revilla, (2013, p.80), hasta el 2013. Ellos nos muestran la siguiente información relevante sobre la prevalencia de la diabetes y prediabetes.

- Total: 20.8 millones de niños y adultos, aproximadamente un 7.0% de la población tiene diabetes.
- Diagnosticada: 14.6 millones.
- No diagnosticada: 6.2 millones.
- Prediabetes: 54 millones.
- Los casos nuevos de diabetes diagnosticados en población mayor a 20 años de edad en el 2005 fueron de 1.5 millones.
- Menores de 20 años de edad: 176 500, o 0.22% de toda la población en ese grupo de edad tiene diabetes.
- Alrededor de uno de cada 400 a 600 niños y adolescentes tienen diabetes de tipo 1.
- Dos millones de adolescentes de 12 a 19 años de edad tienen prediabetes (uno de cada seis tiene sobrepeso).

Los informes basados en la clínica y los estudios regionales sugieren que la diabetes mellitus tipo 2, aunque aún rara, está siendo diagnosticada más frecuentemente en niños y adolescentes, particularmente en indios americanos, afroamericanos y latinoamericanos (Islas y Revilla, 2013, p.81). De esta población se determinan los siguientes datos.

- Edad mayor a 20 años: 20.6 millones, o 9.6% de toda la población en ese grupo de edad tiene diabetes.
- Edad mayor a 60 años: 10.3 millones, o 20.9% de toda la población en ese grupo de edad tiene diabetes.
- Hombres: 10.9 millones, o 10.5% de ellos mayores de 20 años de edad tienen diabetes, aun cuando cerca de una tercera parte de ellos no lo sepa.
- Mujeres: 9.7 millones, u 8.8% de ellas mayores de 20 años tienen diabetes, aun cuando cerca de una tercera parte de ellas no lo sepa.

TABLA 3. PREVALENCIA DE LA DIABETES Y DE LOS FACTORES DE RIESGO CONEXOS EN COSTA RICA, 2016

	hombres	mujeres	total
Diabetes	8.4%	8.7%	8.5%
Sobrepeso	58.0%	61.9%	59.9%
Obesidad	19.0%	29.2%	24.0%
Inactividad física	...	...	...

Nota: OMS, 2016, p.1.

La prevalencia de diabetes es al menos dos a cuatro veces mayor entre negros no latinos, latinoamericanos, indios americanos y mujeres asiáticas o de las islas del Pacífico, que entre las mujeres blancas no latinas (Islas y Revilla, 2013, p.81).

## **Prevalencia total por raza y etnicidad**

Según Islas y Revilla (2013, p.81), en la población blanca de los no latinos, 13,1 millones u 8.7% mayores de 20 años de edad tienen diabetes. La población negra de no latinos, 3,2 millones o 13,3% mayores de 20 años de edad tienen diabetes; después de ajustar las diferencias por edad de la población, tienen 1,8 veces la posibilidad de tener diabetes, como los blancos no latinos.

Los latinoamericanos, después de ajustar las diferencias por edad de la población, los mexicanos americanos, el mayor subgrupo latino, tienen 1.7 veces más posibilidad de tener diabetes que los blancos no latinos. Si la prevalencia de diabetes entre los mexicano-americanos se aplicara a la población latina total, alrededor de 2,5 millones (9,5%) de latinoamericanos mayores de 20 años de edad la tendrían (Islas y Revilla, 2013, p. 81).

## **Guías sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares**

La Sociedad Europea de Cardiología (*ESC*) y la Asociación Europea para el estudio de la Diabetes (*EASD*) emiten unas guías de tratamiento conjuntas sobre estas enfermedades, al estar basadas en evidencias de que la diabetes mellitus es un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares, y que es necesario concertar los preceptos logrados en conjunto sobre estas patologías, por lo cual se dice que son líderes actuales en morbilidad mundial. Estas sociedades inician señalando la importancia de la detección temprana y la prevención: el tamizaje es la clave para la diabetes mellitus, además de mencionar que es necesario enseñar a la población el concepto de *prediabetes*.

La diabetes mellitus se puede definir, según estas guías europeas, por una glucosa en ayuno mayor a 126 mg/dL o mayor a 200 mg/dL mediante una prueba de tolerancia a la glucosa. Ya que 50% de los pacientes con diabetes mellitus desconocen su padecimiento, los estudios masivos de tamizaje no se recomiendan. Sin embargo, se debe considerar a los pacientes con riesgo elevado de desarrollar diabetes mellitus o con historia de enfermedad cardiovascular.

Las recomendaciones de Islas y Revilla (2013, p.84) señalan que los niveles de glucosa posprandial están particularmente relacionados con el riesgo futuro de enfermedad cardiovascular, al compararlos con la glucemia en ayuno. La diabetes mellitus también aumenta el riesgo de enfermedad cerebro-vascular de tres a cinco veces. El tratamiento de la hipertensión con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina puede ofrecer una reducción del riesgo de un accidente vascular cerebral en pacientes diabéticos.

El ejercicio físico, el control de la alimentación, la disminución de peso, la metformina y las glitazonas han demostrado reducir la progresión de la intolerancia a la glucosa a la diabetes mellitus. De la misma manera, estos autores señalan que la meta a lograr, de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en pacientes con diabetes mellitus, debe ser menor a 6.5%. La metformina es un medicamento de primera línea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso, y los clínicos deben aumentar la terapia rápidamente para reducir la glucemia a los límites normales (Islas y Revilla, 2013, p.84).

La administración de estatinas debe ser iniciada, en todos los pacientes portadores de diabetes mellitus y con enfermedad cardiovascular, que no tengan contraindicación al medicamento, con la meta de mantener el colesterol LDL de 70 a 77 mg/dL. Además, Islas y Revilla (2013, p.85) muestran que los pacientes con diabetes mellitus sin historia de enfermedad cardiovascular deben recibir estatinas si el colesterol total excede los 135 mg/dL y deben tratar de reducir el colesterol LDL, del 30 al 40%.

Se menciona en este documento, además, que todos los enfermos con diabetes mellitus tipo 1, mayores de 40 años de edad, deben ser considerados para la administración de estatinas, a pesar de los niveles basales de colesterol, y aquellos, con diabetes mellitus tipo 1, entre las edades de 18 a 39, años deben ser contemplados para el tratamiento con estatinas si presentan factores de riesgo cardiovasculares adicionales (Islas y Revilla, 2013, p. 85).

## Criterios del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

En la comunicación de la Asociación Americana de Diabetes, al seguir el algoritmo del tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 2, se puede apreciar que no hay modificación relevante de los conceptos previamente aceptados por todas las organizaciones mundiales interesadas en la diabetes mellitus. Tal vez falta en su propuesta que, ya establecido el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2, si está asociado a obesidad aparte de la modificación del estilo de vida del paciente, es conveniente desde el principio agregar metformina, ya que en su segundo renglón del algoritmo no se hace ninguna diferenciación entre la variante no asociada a obesidad y la asociada a la obesidad.

Muchos pacientes debidamente educados sobre la alimentación y la actividad física, principios fundamentales del manejo de la diabetes mellitus, y que sean disciplinados, logran controlar los niveles de su glucemia y mantener valores de hemoglobina glicosilada dentro de los límites aceptados.

Las guías de práctica clínica específica proponen individualizar los objetivos de control glucémico teniendo en cuenta una serie de factores, de los cuales resalta el estado funcional.

TABLA 4. FACTORES A CONSIDERAR PARA FIJAR EL OBJETIVO DE CONTROL Y ELECCIÓN DE TRATAMIENTO

Tiempo de evolución de la enfermedad
Presencia de complicaciones macrovasculares y/o microvasculares
Expectativa de vida
Estado cognitivo y funcional
Presencia de comorbilidades y/o síndromes geriátricos
Entorno del paciente
Riesgo de hipoglucemia
Calidad de vida

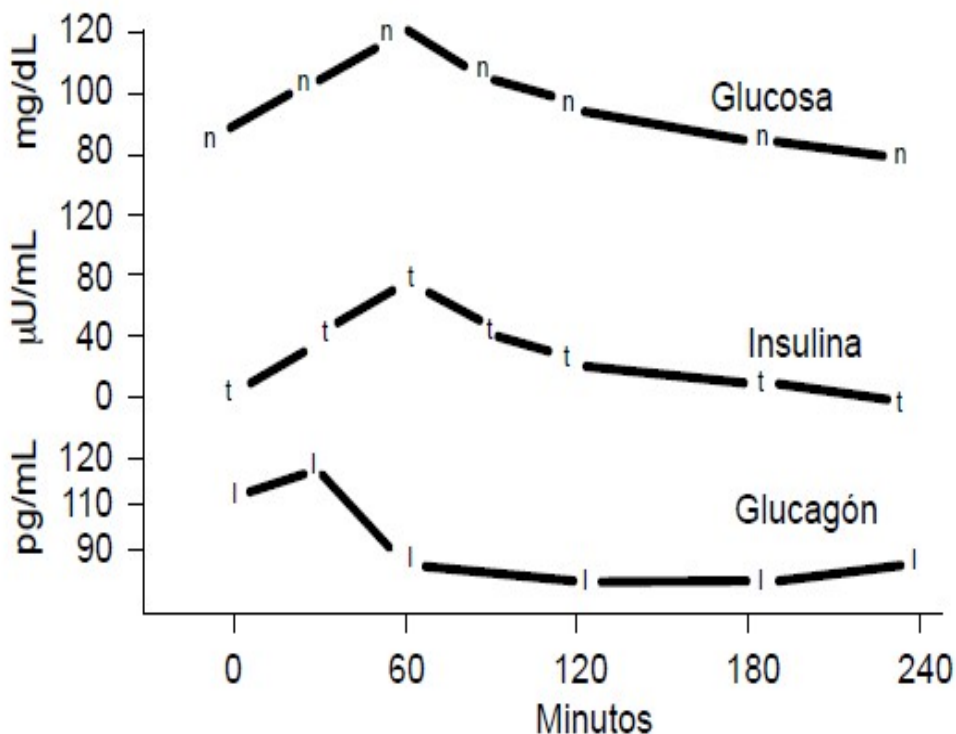
Nota: Alonso, 2014, p.11

Según las guías del Grupo de Trabajo Europeo para la Diabetes mellitus tipo-2, dentro de los factores de riesgo relacionados con la hipoglucemia se considera al síndrome de fragilidad, las variables económicas, las comorbilidades, el estado nutricional y funcionalidad de las actividades básicas de la vida, como posibles cooperadores a la aparición del cuadro de hipoglucemia.

### Incretinas

Según Islas y Revilla (2013, p.86), el término *incretinas* es una abreviatura que comprende a ciertas hormonas intestinales que están relacionadas con el aumento de la secreción de insulina de las células beta, y con la supresión de la secreción del glucagón de las células alfa.

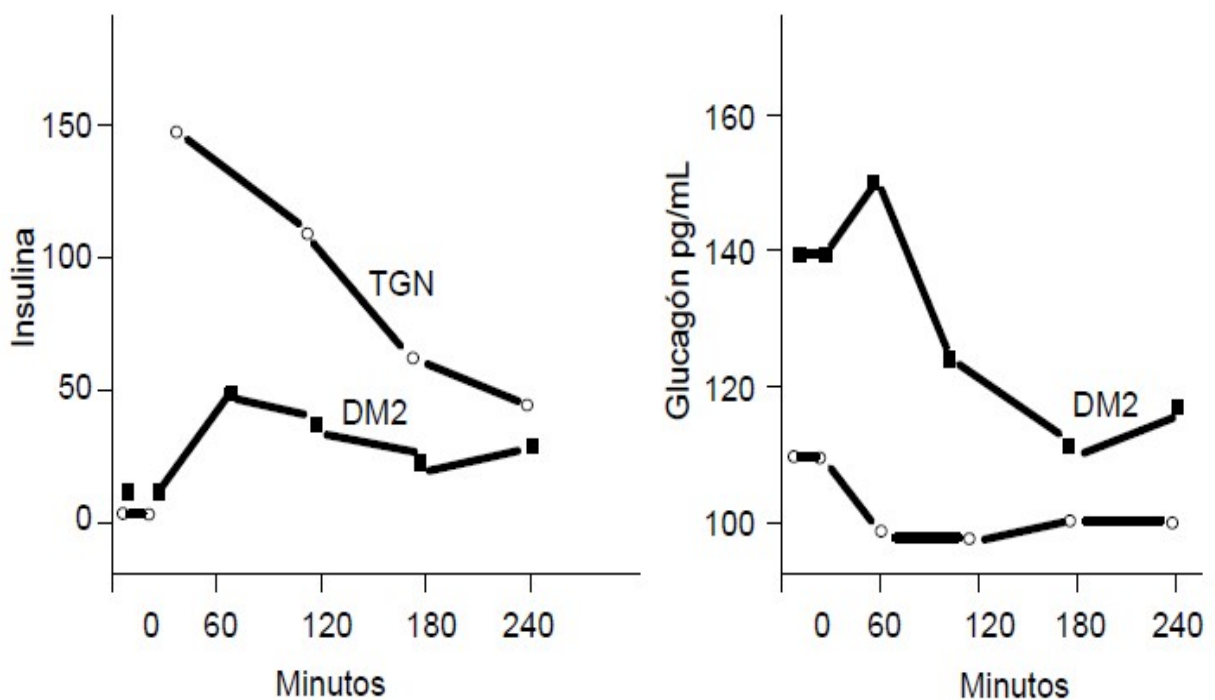
FIGURA 8. RESULTADOS DE UNGER: SECRECIÓN DE INSULINA Y GLUCAGÓN EN INDIVIDUOS NORMALES, EN RESPUESTA A LA CARGA ORAL DE GLUCOSA



Nota: Islas y Revilla, 2013, p. 86

En la figura 8 se muestran los resultados obtenidos por Unger, que estudió la secreción de insulina y glucagón en respuesta a la carga oral de glucosa en individuos normales, en la que se aprecia la excursión fisiológica de la glucosa en una prueba de tolerancia normal a la glucosa, mientras que la insulina ascendía, en forma recíproca, y los niveles de glucagón se suprimían.

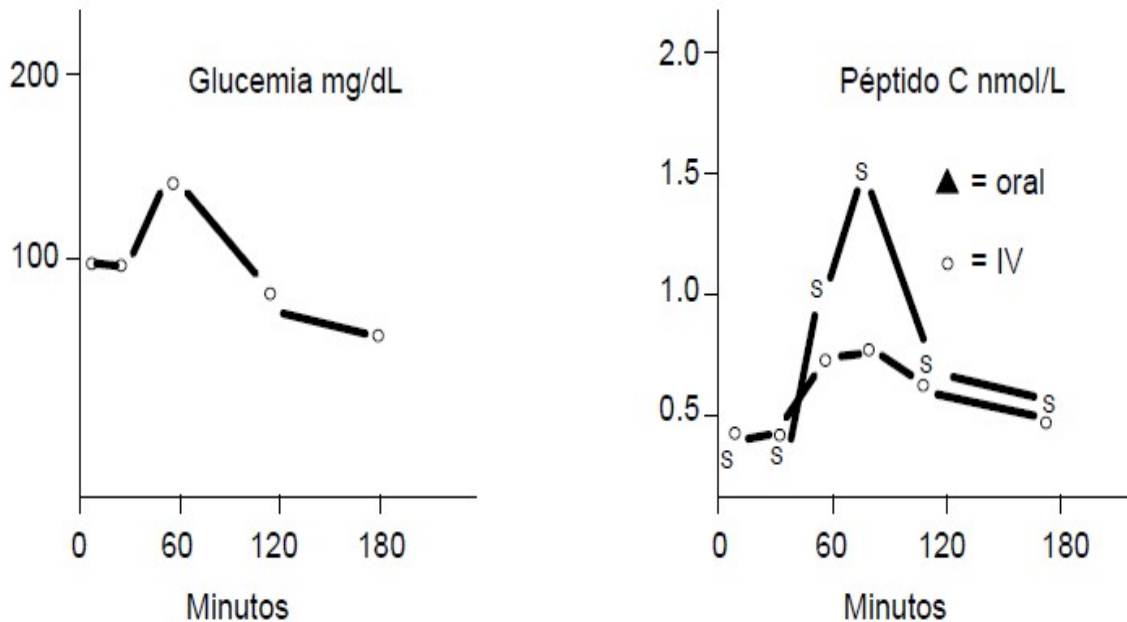
FIGURA 9. MÜLLER Y COL. DEMUESTRAN LA RESPUESTA DE INSULINA DISMINUIDA Y UNA SUPRESIÓN INADECUADA DE GLUCAGÓN DESPUÉS DE LOS ALIMENTOS EN LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2



Nota: Islas y Revilla, 2013, p. 87

En la figura anterior se aprecian los resultados obtenidos por Müller y col. en la diabetes mellitus tipo 2, donde se observa una respuesta de insulina disminuida y una supresión inadecuada del glucagón después de los alimentos.

FIGURA 10. SE OBSERVAN SUJETOS NORMALES CON CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA, COMPARADOS CON PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

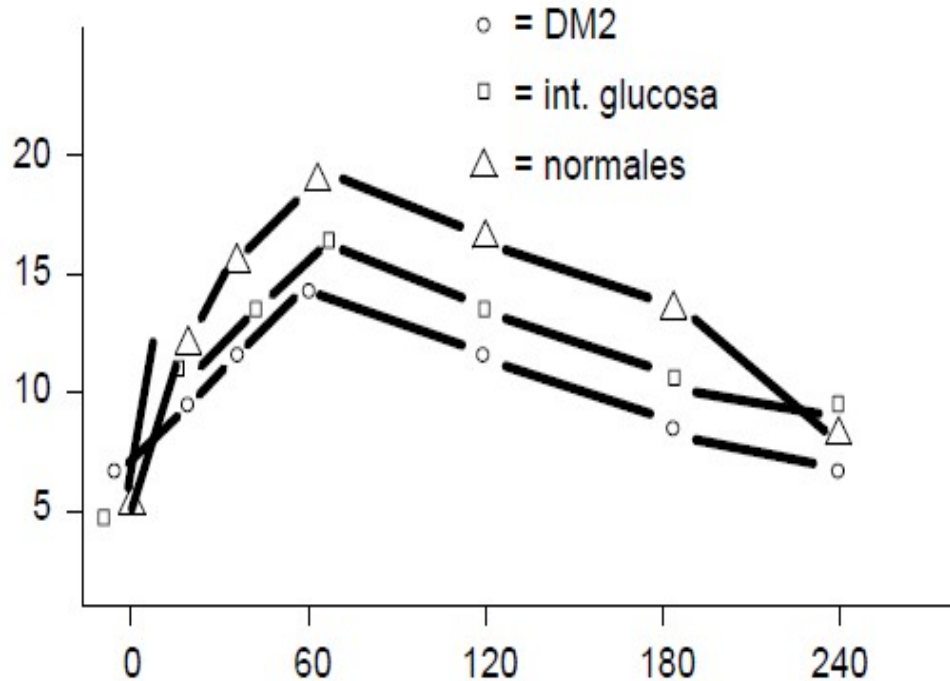


Nota: Islas y Revilla, 2013, p.87

En la figura 10 se observa que, comparada con los sujetos normales, con la misma prueba de tolerancia a la glucosa existen dos notables anomalías en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, y una de ellas claramente es la secreción alterada de insulina.

En situación basal hay un poco más de insulina, debido a la resistencia a la misma, pero después de la carga de glucosa o de la ingesta de un alimento, la respuesta de la insulina no es ni la mitad que en los individuos normales, y también el pico de la secreción de insulina se retrasa. En los individuos normales, el pico ocurre entre los 30 y 45 min posteriores a un alimento o a la carga de glucosa, en tanto que en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, aun en los estadios iniciales, esto sucede mucho después; este es un fenómeno muy importante, que puede explicar la hiperglucemia posprandial, aun cuando los niveles de insulina se eleven en algún grado en estos pacientes.

FIGURA 11. SE COMPARAN LOS RESULTADOS ENTRE INDIVIDUOS NORMALES, CON INDIVIDUOS CON TOLERANCIA A LA GLUCOSA ANORMAL Y PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2



Nota: Islas y Revilla, 2013, p.88

En esta figura se comparan los resultados entre individuos normales e individuos con tolerancia a la glucosa anormal y pacientes con diabetes mellitus tipo 2; estos últimos tienen una reducción de la secreción de péptido similar al glucagón (GLP-1) en respuesta a un alimento.

Se denomina *efecto incretina* a la diferencia de respuesta entre la administración de glucosa oral contra la intravenosa, donde es mayor por la vía oral que por la IV. De esta manera, Islas y Revilla (2013, p.88), indican que la respuesta a la ingestión de alimento ocurre tan pronto como un individuo empieza a comer. Hay dos diferentes hormonas intestinales que son las responsables principales del efecto incretina: una de ellas es llamada *péptido-1*, semejante al glucagón (GLP-1); la otra, que fue descrita hace muchos años, es denominada *polipéptido gástrico inhibitorio (GIP)*.

Se sabe que también GIP es importante, ya que se ha demostrado que la respuesta a GIP está alterada en pacientes diabéticos, en tanto que la respuesta a GLP-1 se encuentra relativamente intacta. La principal hormona intestinal o incretina es GLP-1. Es un polipéptido de 39 aminoácidos secretado por las células “bL” (presentes en el intestino delgado y algunas en el colon) en respuesta a la ingestión de alimentos (Islas y Revilla, 2013, p.88).

Exenatida es el nombre genérico del primer compuesto semejante a incretina aprobado por la FDA para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2; los mismos autores (Islas y Revilla, 2013, p.89) mencionan que, aunque han salido más productos con cambios en la estructura molecular, el efecto es el mismo que el de exenatida. Administrada por vía subcutánea de 5 a 10 g, reproduce las acciones de GLP-1 en pacientes que no han logrado su control con medicamentos orales, ya sean metformina y una sulfonilurea o solo la metformina.

### **Resistencia a la insulina**

La resistencia a la insulina es una condición común en el ser humano con síndrome metabólico, y se asocia con un incremento en el riesgo de diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. Comentan Islas y Revilla (2013, p.161) que la resistencia a la insulina es la habilidad reducida de la insulina para ejercer sus efectos biológicos sobre los tejidos periféricos (músculo esquelético, tejido adiposo e hígado). En términos clínicos, pudiera ser definida como la situación donde la concentración de insulina es insuficiente para la concentración de glucosa.

De la misma forma, Islas y Revilla (2013, p. 161) mencionan que la insulina es liberada de las células beta en el estado posprandial, como respuesta a la ingesta de alimento, lo que produce el ingreso de la glucosa en los tejidos periféricos y la supresión de la producción hepática de glucosa. La interferencia con alguno de esos procesos (a nivel periférico o hepático) tenderá a elevarla concentración de glucosa. En una etapa temprana, los procesos fisiopatológicos de resistencia a la insulina se encontrarán compensados con un incremento en la producción de insulina por las células beta, con el propósito de mantenerla concentración normal de glucosa. Cuando la secreción de insulina no es suficiente para mantener el equilibrio, entonces aparece la hiperglucemia y se desarrolla la diabetes.

Es importante considerar que la sensibilidad a la insulina, la cual es la contraparte de la resistencia a la insulina, es una variable continua, de tal forma que los jóvenes delgados y físicamente activos tienen una sensibilidad mayor a la insulina que aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. Debido a esa característica de continuidad, es difícil establecer un punto de corte para definir a los individuos como sensibles o resistentes a la insulina, lo cual debe ser tomado en cuenta cuando se contemplen las técnicas para estimar la sensibilidad a la insulina, y se analicen e interpreten los resultados (Islas y Revilla, 2013, p.162).

La resistencia a la insulina se asocia con la adiposidad visceral; nos comentan Islas y Revilla (2013, p.162), que puede ser estimada por medio de la circunferencia de la cintura, la hipertensión arterial, la hiperglucemia y la dislipidemia, esta última caracterizada por disminución en la concentración de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad, predominio de las partículas pequeñas y densas de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad e hipertrigliceridemia; además, la resistencia a la insulina se asocia con un estado de hipercoagulación y con un incremento en las citocinas inflamatorias.

En su forma más común, señalan Islas y Revilla (2013, p.192), la resistencia a la insulina tiene componentes genéticos y ambientales. Su herencia es poligénica, en la que se encuentran participando una amplia variedad de genes. Muchos genes candidatos han sido investigados, pero los sitios de los defectos no son conocidos en la mayoría de los casos. Se han implicado variantes en las proteínas de codificación de la vía de señalización de la insulina, tales como el sustrato-1 del receptor de la insulina, la fosfatidilinositol3-cinasa y receptor beta-3 adrenérgico. Varios defectos hereditarios requieren de anomalías en la función de la célula beta para que aparezca diabetes. Las bases moleculares de resistencia a la insulina, que son influidas por factores ambientales, son relativamente mejor conocidas.

Hasta el momento se han clonado dos familias moleculares distintas de transportadores celulares, una de glucosa y otra de hexosas, como fructuosa y lactosa. Los transportadores de glucosa están acoplados a sodio y se encuentran restringidos al intestino y al riñón, donde transportan glucosa activamente contra un gradiente de concentración, por medio del cotransporte de sodio, que utilizan como sustrato energético. El otro grupo de transportadores ejerce esta

función por difusión facilitada bajo un gradiente de concentración de glucosa. Este grupo se encuentra constituido por cinco proteínas transmembrana homólogas denominadas *GLUT-1*, *2*, *3*, *4* y *5*, que se encuentran codificadas por distintos genes, dicho por Islas y Revilla (2013, p. 163).

Las proteínas GLUT tienen distinta especificidad de sustrato, propiedades cinéticas y distribución en los tejidos, lo que da origen a diferentes funciones. El músculo es el sitio principal de utilización de glucosa estimulada por insulina in vivo, y una menor cantidad de glucosa es transportada al tejido adiposo, comentan Islas y Revilla (2013, p.163).

La resonancia magnética nuclear se ha utilizado para demostrar que el transportador de glucosa es el mediador que controla el metabolismo de la glucosa en el músculo esquelético, tanto en sujetos normales como en pacientes con diabetes tipo 2, y esto es indicado por Islas y Revilla (2013, p.163). El hecho de que los familiares no diabéticos de sujetos con diabetes tipo 2 también tengan resistencia a la insulina es una evidencia de su base genética. Se ha demostrado que el deterioro en el transporte de glucosa estimulado por insulina es el responsable de la resistencia a la síntesis de glucógeno, inducida por insulina en el músculo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Como nos lo indican Islas y Revilla (2013, p.163), el GLUT-4 es el principal transportador de glucosa estimulado por insulina, y se encuentra localizado principalmente en las células musculares y adipocitos. La importancia del GLUT-4 en la homeostasis de la glucosa se demuestra de forma más clara por los estudios en ratones con un alelo del gen GLUT-4 sustraído. Estos ratones tienen aproximadamente una reducción del 50% del GLUT-4 en el músculo esquelético, el corazón y los adipocitos, con lo que manifiestan una resistencia grave a la insulina, y cerca de la mitad de los machos desarrollan una diabetes franca con la edad.

El transportador GLUT-4 difiere de otros transportadores de glucosa en que, cerca del 90% se encuentra secuestrado intracelularmente, en ausencia de insulina u otros efectos estimulantes, como el ejercicio. En presencia de insulina u otros factores estimulantes, el equilibrio de este proceso de reciclaje es alterado a favor de la translocación del GLUT-4 de las

vesículas de almacenamiento intracelular a la membrana plasmática, y en el caso del músculo, a los túbulos transversos, aportan Islas y Revilla (2013, p. 163).

### **Síndrome Metabólico**

El síndrome metabólico, según comparten Islas y Revilla (2013, p.188), es una mezcla de los factores de riesgo de origen metabólico más peligrosos para los problemas cardiovasculares. Estos factores de riesgo son la disglucemia, la dislipidemia aterogénica, la hipertensión arterial, los estados proinflamatorios y protrombóticos. Sin embargo, los factores de riesgo subyacentes más importantes para el síndrome metabólico son la obesidad y la resistencia a la insulina. Existen otros factores que pueden precipitar los anteriores, como la inactividad física, algunos factores genéticos endocrinos y el aumento de la edad.

El síndrome metabólico, también conocido previamente como síndrome X, síndrome de insulina resistencia, síndrome de Reaven y adiposidad central, fue descrito originalmente por Crepaldi y más tarde por Reaven, especialmente por su asociación con la enfermedad cardiovascular. Como muestran Islas y Revilla (2013, p.189), su historia se remonta a 1920, y es más una guía práctica de enfermedad de riesgo cardiovascular que una entidad diagnóstica, y sigue siendo objeto de muchos debates.

Islas y Revilla (2013, p.189) definen el *síndrome metabólico* como la presencia de tres de los siguientes parámetros: aumento del perímetro abdominal, aumento de los triglicéridos plasmáticos, de la presión arterial o de la glucosa plasmática en ayunas, o disminución del colesterol HDL, tomando en consideración que estas anormalidades metabólicas han demostrado estar independientemente asociadas con el riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular.

La Federación Internacional de Diabetes considera que alrededor del 20 al 25% de la población adulta mundial tiene síndrome metabólico, y que, si se compara con la población sana, tiene de dos a tres veces más riesgo de morir de una cardiopatía isquémica o de una enfermedad vascular cerebral, datos descritos por Islas y Revilla (2013, p.190). Además, más de 200 millones de personas tienen diabetes y el 80% de ellas muere de enfermedad cardiovascular, por lo que es necesario identificar temprano a estos individuos para que las intervenciones en su estilo de vida

y el tratamiento apropiado puedan prevenir el desarrollo de diabetes y enfermedad cardiovascular.

### **Criterios de la organización mundial de la salud para el síndrome metabólico**

Para tener un diagnóstico de síndrome metabólico compartido por Islas y Revilla (2013, p.190) un paciente debe tener intolerancia a la glucosa, diabetes o resistencia a la insulina, junto con dos o más de los siguientes componentes:

- Intolerancia a la glucosa o diabetes, resistencia a la insulina, hipertensión arterial mayor o igual a 140/90mmHg.
- Hipertrigliceridemia mayor o igual a 150 mg/dL o HDL bajo menor a 35 mg/dL en varones y menor de 39 mg/dL en mujeres; obesidad central (varones: relación cintura-cadera mayor 0.90 m, mujeres: relación cintura-cadera mayor 0.85 m) e IMC mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>.
- Microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina mayor de 20 g/min o relación albúmina: creatinina mayor de 30 mg/g).

### **Diabetes mellitus y síndrome metabólico**

La evolución hacia la enfermedad cardiovascular, de los pacientes que tienen los factores de riesgo que integran el síndrome metabólico, hace obligatorio que se revise, profundizando en cada uno de estos factores propuestos por Islas y Revilla (2013, p.192), porque al final son los culpables de la muerte por enfermedad cardiovascular. Anualmente mueren en el mundo alrededor de 3,2 millones de personas por complicaciones relacionadas con la diabetes mellitus, y la incidencia mayor se concentraba en el Pacífico y en el Medio Este.

Sin embargo, en los últimos años en países como México, se ha comenzado a registrar diabetes mellitus como primera causa de mortalidad, mientras que en otros países latinoamericanos se acerca a la cuarta causa de mortalidad general. A pesar de lo mencionado, no

puede olvidarse que las estadísticas demuestran claramente que aun cuando los niveles de glucosa no sean diagnósticos de diabetes, los niveles de intolerancia a la glucosa asociados a cambios en los lípidos sanguíneos, como el aumento de los triglicéridos y la disminución del colesterol HDL, aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular, añaden Islas y Revilla (2013, p.192).

Las causas subyacentes del síndrome metabólico continúan siendo estudiadas, pero tanto la resistencia a la insulina como la obesidad central son consideradas como factores significativos.

Retomado de nuevo por Islas y Revilla (2013, p.162), y considerado de importancia, la resistencia a la insulina ocurre cuando las células del cuerpo, especialmente los adipocitos, el tejido muscular esquelético y el hígado, se hacen menos sensibles y al final resistentes a la acción de la insulina; por lo tanto, a recibir la glucosa como principal fuente de energía, por lo que la glucosa se mantiene elevada en sangre, exigiendo cada vez mayor producción de insulina y llevando a un hiperinsulinismo para intentar utilizar adecuadamente la glucosa, lo que causa un agotamiento en la producción de insulina por las células beta y, al final, la aparición de la diabetes mellitus.

La obesidad central, que, como ya se mencionó en la definición de la Federación Internacional de Diabetes, es la piedra angular en el diagnóstico del síndrome metabólico, y no solo se asocia a resistencia a la insulina, sino que contribuye en forma importante a la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, la hiperglucemia y el colesterol HDL bajo, y se vincula en forma independiente con riesgo de enfermedad cardiovascular y también a algunas formas de cáncer, los cuales aumentan con la elevación del índice de masa corporal (IMC), y especialmente con un exceso de la grasa abdominal, medida simplemente con la circunferencia de cintura, que es más indicativa del perfil del síndrome metabólico, que el índice de masa corporal.

## **Síndrome metabólico en algunos países de Centroamérica y Sudamérica**

Por la importancia que representan para los presupuestos de salud de todos los países de Latinoamérica, algunas de estas naciones han hecho investigaciones propias sobre el síndrome metabólico, según datos brindados por Islas y Revilla (2013, p.193). De esta manera, en estudios en la provincia de Córdoba, en Dean Funes y en Oncativo, Argentina, Hugo Luques, Loredó y col. nos presentan 21,4% de prevalencia de síndrome metabólico (SM), según la definición del ATP III para individuos de 20 a 70 años de edad.

En Chile, comentan Islas y Revilla (2013, p.193), uno de cada dos o tres chilenos mayores de 45 años de edad tiene síndrome metabólico (36%), 48% en mayores de 64 años de edad, según los criterios diagnósticos de NECP–ATP III, luego de una encuesta nacional de salud de la Escuela de Medicina y la Pontificia Universidad Católica de Chile. En Colombia, en estudios de Pablo Aschner, en la región andina de este país, se reportan 2,8% en varones de población rural vs.17,9% de mujeres de la misma región geográfica, con un aumento de 25,3% en varones de población urbanavs.34,8% de mujeres del mismo sitio. Venezuela, en un estudio aislado, reporta recientemente 35,3% de prevalencia del síndrome metabólico.

Pozuelo y Sánchez, de Perú, reportan 16,8% de pacientes con SM, en un estudio publicado recientemente. Cerritos, Quezada, Aguilar y col. reportan en El Salvador una prevalencia de 22,68% utilizando los criterios de NECP–ATP III, y de 30,8% utilizando la última clasificación de la Federación Internacional de Diabetes, con 51% varones y 48% mujeres, siendo más prevalente entre los 30 y 60 años de edad. En esta misma publicación se hace referencia a Villegas y col. en Colombia, y a Hall Martínez y col. en Honduras, en estudios publicados en el 2004, lo mismo que Tagle y su grupo en Ecuador, quienes han hecho estudios en áreas urbanas y reportan cifras muy parecidas a las de El Salvador, de acuerdo con información brindada por Islas y Revilla (2013, p.193).

## **Tratamiento**

Sin importar cuál de los criterios se utilice para diagnosticar el síndrome metabólico, lo importante es el tratamiento agresivo de cada uno de los componentes del síndrome y controlar, de forma intensiva, la diabetes mellitus ligada estrechamente a los otros factores de riesgo, sugieren Islas y Revilla (2013, p.194). Hay que insistir en modificaciones del estilo de vida y, si esto no fuera suficiente, iniciar prontamente tratamiento farmacológico, con la finalidad de reducir los riesgos individuales y su asociación con la enfermedad cardiovascular.

### **Diagnóstico y seguimiento del paciente diabético**

Nos recuerdan Islas y Revilla (2013, p.197) que la diabetes mellitus es un desorden metabólico, caracterizado por hiperglucemia crónica y por alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, debido a la resistencia a la insulina causada por alteraciones en la secreción y acción de la insulina. Además, es una enfermedad proinflamatoria, un estado hipercoagulable que predispone a los pacientes a desarrollar enfermedades cardiovasculares, principal causa de morbilidad y mortalidad. Está asociada con factores de riesgo para aterosclerosis, alteración en la homeostasis, dislipidemia, hipertensión e inflamación.

La diabetes generalmente se diagnostica sobre bases clínicas, tomando en consideración los síntomas y las complicaciones agudas o crónicas, secundarias a los niveles de glucosa sanguínea elevados. Sin embargo, es importante no perder de vista que el estado diabético, indica Islas y Revilla (2013, p.197), aun cuando llena ciertos criterios diagnósticos, varía de acuerdo con la gravedad de sus manifestaciones clínicas iniciales, y puede presentarse en forma repentina como una alteración metabólica potencialmente letal o, por el contrario, manifestarse con pocos o ninguno de los síntomas o signos clásicos y, por ello, escapar a la detección durante muchos años.

En la actualidad, el diagnóstico se establece tomando en cuenta los síntomas (poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso) y una determinación al azar de la glucosa plasmática mayor a 200 mg/dL (11,1 mmol/L), o una determinación de glucosa plasmática en ayunas (sin ingestión de calorías por lo menos durante 8 horas), con valores mayores a 126 mg/dL (7,0

mmol/L) o niveles de glucosa > 200 mg/dL a las 2 horas después de la administración de una carga de 75 g de glucosa, o con valores de hemoglobina glicosilada A1c mayor a 6,5%, lo cual es señalado por Islas y Revilla (2013, p.197).

En apoyo al diagnóstico, Islas y Revilla (2013, p.198), a través de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, indican que existen diversas pruebas de laboratorio para confirmarlo o descartarlo, así como para vigilar adecuadamente los resultados del tratamiento y conocer las condiciones del paciente diabético, de lo cual dependen su pronóstico y calidad de vida. Es de suma importancia conocer la utilidad y las limitaciones de cada una de las pruebas de laboratorio, para realizar una adecuada indicación e interpretación de los resultados.

Actualmente, se han establecido lineamientos que tienen como objetivo brindar al médico, a los pacientes y a sus familiares la información necesaria para una mejor atención de este padecimiento, que, por ser una enfermedad crónica, requiere de una atención médica continua, de cambios de estilo de vida y de la educación del paciente y de sus familiares, para prevenir las complicaciones agudas (la cetoacidosis diabética, el estado hiperosmolar y la hipoglucemia) y reducir el riesgo de desarrollar las complicaciones tardías (nefropatía, retinopatía, neuropatía y enfermedades cardiovasculares), que conducen a la incapacidad y a la muerte del paciente, con un alto costo social y económico, informan Islas y Revilla (2013, p.198).

Debido al gran incremento de la prevalencia de la diabetes, se hace necesario recurrir a estrategias que permitan realizar una detección temprana de esta enfermedad, para poder realizar las intervenciones que permitirán evitar o retardar el desarrollo de las complicaciones que caracterizan a esta enfermedad.

### **¿Cuándo y a quién es necesario realizar las determinaciones?**

Algunos estudios recientes, analizados por Islas y Revilla (2013, p.198), indican que en el 2010 la prevalencia de diabetes en adultos entre 20 y 79 años de edad fue del 6,4%, afectando a 285 millones, y esta prevalencia aumentará 7,7% para el 2030, por lo que habrá 439 millones de diabéticos. Entre 2010 y 2030 habrá un incremento del 69% en el número de adultos diabéticos en los países en vías de desarrollo, y solo un incremento del 20% en los países desarrollados.

Además, agregan Islas y Revilla (2013, p.199), en los países en vías de desarrollo el incremento en el número de individuos diabéticos será en todos los grupos de edad, duplicándose en los individuos mayores de 60 años. En contraste, en los países desarrollados solo habrá un incremento del 38%, que se espera solo sea en los individuos mayores de 60 años de edad, con ligeras disminuciones en los grupos de menor edad. Actualmente el mayor número de pacientes con diabetes se encuentra en el grupo de 40 a 59 años de edad, pero para el 2030 habrá más individuos con diabetes en el grupo de 60 a 79 años de edad.

### **Importancia del laboratorio clínico**

Según Islas y Revilla (2013, p.199), se ha considerado que por cada paciente diagnosticado hay otro que no lo ha sido, por lo que es importante realizar pruebas de escrutinio a los individuos con factores de riesgo y poder, así, prevenir el desarrollo de la enfermedad o iniciar el tratamiento en forma temprana. Con base en lo anterior, se considera necesario realizar las determinaciones diagnósticas a través del tamizaje a los sujetos con factores de riesgo, a los niños y a los adolescentes con sobrepeso u obesidad, y a las mujeres gestantes con factores de riesgo, teniendo en cuenta los criterios que a continuación se detallan.

### **Criterios para realizar el tamizaje**

Para el tamizaje de adultos no gestantes, mencionan Islas y Revilla (2013, p.200), se debe tener en cuenta que la determinación de las concentraciones de glucosa se les deben realizar a todos los adultos con sobrepeso u obesidad (IMC mayor a 25 kg/m<sup>2</sup>) y a los que presenten uno o más de los siguientes factores de riesgo:

- Sedentarismo.
- Familiares en primer grado con diabetes.
- Ser de una raza con alto riesgo (afroamericanos, latinos, nativos americanos).
- Mujeres con bebés al nacer, de más de 4 kg o que fueron diagnosticadas con diabetes gestacional.
- Hipertensión (mayor 140/90 mm HG o con tratamiento antihipertensivo).

- Niveles de colesterol HDL menor a 35 mg/dL (0,9 mmol/L) y triglicéridos mayores de 250 mg/dL (2,82 mmol/L).
- Mujeres con síndrome de ovario poliquístico.
- Niveles de A1c > a 15,7%.
- Intolerancia a la glucosa o intolerancia a la glucosa de ayuno.
- Condiciones clínicas asociadas a resistencia a la insulina (obesidad severa y acantosis nigricans).
- Antecedentes de enfermedad cardiovascular.

En caso de no presentar ninguno de estos factores de riesgo, los análisis se deberán iniciar a los 45 años de edad, y si los resultados son normales, el estudio se deberá repetir en intervalos de tres años, siempre y cuando no aparezca ninguno de los factores de riesgo y no se presenten alteraciones en los niveles de glucosa. Con valores de prediabetes, las determinaciones se deberán realizar una vez al año. Para realizar el escrutinio de diabetes o prediabetes se deben utilizar las determinaciones de glucosa en ayunas, la curva de tolerancia a la glucosa o la hemoglobina glicosilada (A1c); esta información es brindada por Islas y Revilla (2013, p.200).

### **Hipoglucemia**

La hipoglucemia es una de las complicaciones agudas de la diabetes mellitus, y está definida por la Asociación Americana de Diabetes como una glucosa sérica aleatoria menor a 70 mg/dL. Se les conoce como *hipoglucemia leve* a los episodios en que el paciente es capaz de autotratarse, mientras que un episodio severo es aquel que requiere de la intervención de terceras personas para su resolución. Es una de las complicaciones más temidas en el paciente anciano con diabetes, y se asocia con afección en su funcionalidad y su calidad de vida (Ávila, 2010, p. 366).

El envejecimiento y los cambios en la reserva fisiológica producen una disminución en el desarrollo de síntomas asociados a la hipoglucemia, aumentando el riesgo de episodios inadvertidos o severos. Tradicionalmente la edad era referida como un riesgo de hipoglucemia, pero en la población mayor de 60 años la existencia de comorbilidades, como la insuficiencia

cardiaca, la desnutrición y la insuficiencia renal, se encuentran asociadas con un incremento en el riesgo de desarrollar estos eventos (Ávila, 2010, p. 366).

### **Estados hipoglucémicos**

De acuerdo con Papadakis (2017, p.125), en adultos la hipoglucemia espontánea es de dos tipos principales: en ayuno y posprandial. Los síntomas comienzan con concentraciones plasmáticas de glucosa alrededor de 60 mg/100 ml (3,3 mmol/L), y la función cerebral se afecta cuando la glucemia llega a 50 mg/100 ml (2,8 mmol/L). Además, la hipoglucemia en ayuno es a menudo subaguda o crónica, y casi siempre se presenta con neuroglucopenia como manifestación principal; la hipoglucemia posprandial es relativamente aguda y, por lo regular, va anunciada por síntomas de descarga autónoma neurógena (diaforesis, palpitaciones, ansiedad, temblor).

TABLA 5. CAUSAS FRECUENTES DE HIPOGLUCEMIA EN ADULTOS

#### **Hipoglucemia en ayuno**

- Tumor pancreático
- Administración subrepticia de insulina o sulfonilureas
- Tumores extra pancreáticos

#### **Hipoglucemia posprandial**

- Alimentaria
- Síndrome de hipoglucemia de origen pancreático sin insulinoma
- Funcional
- Diabetes mellitus oculta

#### **Hipoglucemia relacionada con alcohol**

#### **Hipoglucemia inmunopatológica**

- Formación idiopática de anticuerpos contra insulina (que liberan su insulina unida)
- Anticuerpos contra receptores de insulina (que actúan como agonistas)

#### **Hipoglucemia inducida por fármacos**

Nota: Papadakis, 2017, p.127

Según lo descrito por Papadakis (2017, p.128), la hipoglucemia en ayuno puede ocurrir en ciertos trastornos endocrinos, como hipopituitarismo, enfermedad de Addison o mixedema; en trastornos relacionados con disfunción hepática, como alcoholismo agudo o insuficiencia hepática, y en casos de nefropatía crónica en etapa terminal, en particular en pacientes que necesitan diálisis.

Estos trastornos casi siempre son evidentes, pero la hipoglucemia es solo una característica secundaria. Por lo tanto, señala Papadakis (2017, p.129), cuando la hipoglucemia en ayuno es una manifestación primaria que aparece en adultos sin trastornos endocrinos aparentes o metabopatías congénitas desde la infancia, las principales posibilidades diagnósticas incluyen:

- Hiperinsulinismo por tumores pancreáticos de células  $\beta$ , yatrógena, o administración subrepticia de insulina o sulfonilureas.
- Hipoglucemia por tumores extra pancreáticos.

Por otra parte, la hipoglucemia posprandial puede presentarse después de una cirugía gastrointestinal, y se asocia, sobre todo, con el síndrome de vaciamiento gástrico después de gastrectomía y procedimiento de derivación gástrica en de Roux. Muy pocas veces la diabetes oculta se manifiesta con hipoglucemia posprandial. Además, agrega Papadakis (2017, p.130), que raras veces ocurre con hiperplasia de células del islote, el llamado *síndrome de hipoglucemia de origen pancreático sin insulinoma*.

La hipoglucemia relacionada con alcohol es resultado del agotamiento del glucógeno hepático, combinado con inhibición de la gluconeogénesis mediada por alcohol. Es más frecuente en sujetos desnutridos, alcohólicos, pero puede ocurrir en cualquier persona que no pueda ingerir alimento después de un episodio alcohólico agudo, seguido de gastritis y vómito (Papadakis, 2017, p.130).

De forma muy rara se presenta la hipoglucemia inmunopatológica, la cual es un trastorno en el que se desarrollan, en forma espontánea, anticuerpos contra insulina o contra los receptores de esta. En el primer caso, el mecanismo se relaciona al parecer con una mayor disociación de la hormona unida con proteínas. Cuando existen anticuerpos contra receptores de insulina, la mayoría de los pacientes no presenta hipoglucemia, sino diabetes bastante grave, resistente a dicha hormona y acantosis pigmentaria. Sin embargo, durante el curso de la enfermedad de estos pacientes pueden desarrollarse ciertos anticuerpos contra los receptores de insulina con actividad agonista que simula la de la hormona, lo que causa hipoglucemia grave (Papadakis, 2017, p.131).

La hipoglucemia por tumores pancreáticos, por lo general, se debe a un adenoma de los islotes de Langerhans. En el 90% de los casos estos tumores son únicos y benignos, pero puede haber múltiples adenomas, así como tumores malignos con metástasis funcionales, indica Papadakis (2017, p.131). Además, comenta que los adenomas pueden ser familiares, y se han encontrado múltiples adenomas en conjunto con neoplasias de las paratiroides e hipófisis. Se ha reportado que casi el 30% de los insulinomas esporádicos tienen una mutación somática en el gen YY1 (T372R) que codifica al represor transcripcional YY1. También se observó que más del 99% se localizan en el páncreas y menos del 1% en tejido pancreático ectópico.

## **Manifestaciones clínicas**

### Signos y síntomas

Para establecer el diagnóstico de un insulinoma es tan solo considerarlo, principalmente en personas conocidas sanas que presenten hipoglucemia en ayuno, acompañada con cierto grado de disfunción del sistema nervioso central, como confusión o comportamiento anormal. Papadakis (2017, p.132) destaca que el retraso en el diagnóstico puede derivar en tratamientos innecesarios para epilepsia psicomotora o trastornos psiquiátricos, y hasta pueden causar daño cerebral irreversible.

La llamada *triada Whipple* es una característica de la hipoglucemia, aun sin conocer la causa, consiste en:

- 1) Antecedente de síntomas hipoglucémicos.
- 2) Glucemia en ayuno de 45 mg/100 ml (2,5 mmol/L) o menos.
- 3) Recuperación inmediata con la administración de glucosa.

Los síntomas hipoglucémicos del insulinoma, manifiesta Papadakis (2017, p.132), se desarrollan a menudo temprano en la mañana o después de omitir una comida. Algunas veces ocurren después del ejercicio. Casi siempre comienzan con evidencia de falta de glucosa en el sistema nervioso central e incluyen visión borrosa o diplopía, cefalea, sensación de desprendimiento, habla farfullada y debilidad.

Los cambios mentales y de la personalidad son variables, desde ansiedad hasta comportamiento psicótico, y el deterioro neurológico puede derivar en convulsiones o coma. Es posible que haya diaforesis y palpitaciones (Papadakis, 2017, p.133).

Por otra parte, la falta de conciencia de la hipoglucemia es muy frecuente en pacientes con insulinoma. Estos pacientes generan una adaptación a la hipoglucemia crónica mediante el aumento de su eficiencia del transporte de glucosa, a través de la barrera hematoencefálica, la cual oculta la percepción de que la glucosa sanguínea se aproxima a concentraciones bajas críticas. Por lo tanto, las respuestas hormonales contrarreguladoras y los síntomas neurógenos, como temblor, diaforesis y palpitaciones, se amortiguan durante la hipoglucemia (Papadakis, 2017, p.133).

De esta manera, la ausencia de estos síntomas de advertencia impide la identificación de la necesidad de comer para corregir el problema, y los pacientes pueden caer en coma hipoglucémico grave. Según Papadakis (2017, p.133), se ha mostrado que los síntomas y las

respuestas hormonales normales durante la hipoglucemia experimental inducida con insulina se restauran después de la extirpación quirúrgica exitosa del insulinoma.

### Pruebas diagnósticas

Si los antecedentes son consistentes con episodios espontáneos de hipoglucemia, los pacientes deben contar con un monitor de glucosa en casa y se necesita recomendarles que vigilen la glucemia al momento de los síntomas y antes de consumir carbohidratos; si es posible, realizar esto con bastante seguridad.

El diagnóstico, según Papadakis (2017, p.134), no se puede establecer con base en una glucosa de sangre capilar; si no, indica que es necesario tener una determinación de glucosa por laboratorio, de manera concomitante, con concentraciones elevadas de insulina, proinsulina y péptido C en plasma, y un tamiz negativo para sulfonilureas. Además, comenta que cuando los pacientes tienen antecedentes de síntomas solo después de un periodo breve sin consumir alimentos o con el ejercicio, entonces se puede intentar una valoración ambulatoria.

Es importante conocer que un familiar es quien debe llevar al paciente al consultorio, después de un ayuno de toda la noche y vigilarlo en el consultorio o laboratorio. Además, se debe promover la realización de actividad -como caminata- y cuantificar las concentraciones de glucosa capilar en forma repetida durante la vigilancia. Si se manifiestan síntomas o las concentraciones de glucosa capilar son  $<50$  mg/100 ml (2,8 mmol/L), entonces se cuantifican la glucosa, insulina, péptido C y proinsulina en plasma, tamiz de sulfonilureas, cetonas en suero y anticuerpos a insulina (Papadakis, 2017, p.134).

## **Tratamiento para diabetes mellitus tipo II**

A pesar de los beneficios de la terapia nutricional, la disminución del peso corporal y el ejercicio físico, el deterioro progresivo de la secreción de insulina hace necesario, en la mayoría de los pacientes diabéticos, el inicio del tratamiento farmacológico. En este momento se dispone de diferentes grupos de tratamientos hipoglucemiantes no insulínicos, con diferentes mecanismos de acción y diferentes particularidades.

Según Ampudia (2016, p.1013), el fármaco de primera elección es metformina, a la que se podrá añadir un segundo o un tercer fármaco para conseguir los objetivos de control glucémico, en función de las características de cada paciente. Otros grupos terapéuticos disponibles para su administración por vía oral son: inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4), inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT-2), sulfonilureas, glinidas, pioglitazona e inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas.

### **Biguanidas**

Dentro de esta familia tenemos la metformina: este medicamento es en monoterapia el fármaco de primera elección en la Diabetes mellitus Tipo 2. Su mecanismo de acción es reducir la producción hepática de glucosa y, además, disminuye la glucemia basal. Debe administrarse con precaución con aclaramientos de creatinina menores de 60 ml/minuto, aunque estudios recientes sugieren que metformina es un fármaco seguro, salvo cuando el aclaramiento de creatinina es menor de 30 ml/minuto (Ampudia, 2016, p.1015).

Al seguir las recomendaciones del Consenso ADA/EASD (American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes), la metformina puede utilizarse desde el inicio de la enfermedad, conjuntamente con las medidas no farmacológicas, siendo este fármaco eficaz, seguro, al no inducir hipoglucemia, y de bajo costo (Ampudia, 2016, p.1015).

### **Inhibidores de la DPP-4**

De acuerdo con Ampudia (2016, p.1015), estos fármacos actúan inhibiendo la acción de la enzima dipeptidilpeptidasa4 (DPP-4), lo cual incrementa los niveles circulantes del péptido similar glucagón (GLP-1) endógeno en torno a 2-3 veces, tanto en situación basal como posprandial.

La liberación de GLP-1 con la ingesta estimula la secreción de insulina e inhibe la secreción de glucagón. Este efecto inhibitor de GLP-1 sobre la secreción de glucagón es también clínicamente muy relevante, ya que en la diabetes mellitus 2 (DM-2) se ha descrito una

hiperglucagonemia de ayuno y una respuesta exagerada de glucagón tras la ingesta (Ampudia, 2016, p.1015).

Es importante resaltar, de parte de Ampudia (2016, p. 1015), quien indica que, en pacientes con DM-2, la infusión intravenosa de GLP-1 reduce la hiperglucemia, de forma glucosa dependiente, mediante el incremento de la secreción de insulina y por la inhibición concomitante de la secreción de glucagón. Sin embargo, este efecto dual sobre la célula  $\beta$  y la célula  $\alpha$  reduce su función cuando disminuyen los niveles de glucosa circulante, lo que da como resultado una disminución de los niveles de insulina y una recuperación de la respuesta contrarreguladora de glucagón, disminuyendo, con ello, el riesgo de hipoglucemia.

Entre los inhibidores de DPP-4, actualmente disponemos de sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina yalogliptina.

#### Inhibidores de SGLT-2 (gliflozinas)

Según Ampudia (2016, p.1016), estos fármacos actúan sobre el riñón inhibiendo la reabsorción de glucosa por un mecanismo independiente de la insulina. Al aumentar la glucosuria, reducen la hiperglucemia (descenso de HbA1c 0,8-1,0%) y se asocian con pérdida de peso (aproximadamente 2-4 kg).

Además, la diuresis osmótica inducida por la glucosa favorece la reducción de la presión arterial sistólica (entorno a 3-5 mm Hg). La reabsorción de la glucosa se realiza a través de los receptores cotransportadores de sodio-glucosa (o SGLT), SGLT-1 y SGLT-2. El SGLT-2 está localizado en el segmento 1 del túbulo contorneado proximal, es de alta capacidad y baja afinidad, y es responsable de la mayor parte de la reabsorción (90%) (Ampudia, 2016, p. 1016).

## **Sulfonilureas**

De acuerdo con Ampudia (2016, p.1017), estos fármacos potencian la secreción de insulina inducida por la glucosa. Ha sido, durante años, uno de los tratamientos de elección en los pacientes con DM-2. Tienen una potencia similar a metformina, pero su uso induce ganancia ponderal (2-3 kg) y puede provocar hipoglucemias graves (glibenclamida, clorpropramida).

El riesgo de hipoglucemias con estos fármacos está aumentado hasta en un 36% en los pacientes mayores respecto a los más jóvenes. Además, señala Ampudia (2016, p.1017), que entre los factores reconocidos de riesgo de hipoglucemia destacan la insuficiencia renal o hepática, la coadministración con otros fármacos orales o insulina, el alta hospitalaria reciente, la edad superior a 60 años, la ingesta reducida y el uso concomitante de 5 o más fármacos.

## **Glinidas o meglitinidas**

Al igual que las sulfonilureas, estos fármacos (repaglinida, nateglinida) son secretagogos, aunque actúan uniéndose a un receptor distinto. Tienen una vida media más corta que las sulfonilureas, lo que obliga a una administración más frecuente. Ambos fármacos reducen la HbA1c, aunque solo repaglinida tiene un efecto comparable con el resto de los fármacos orales. Al igual que las sulfonilureas, el tratamiento con meglitinidas induce ganancia ponderal, aunque el riesgo de hipoglucemia parece ser menor Ampudia (2016, p.1017).

## **Tiazolidinedionas**

La pioglitazona incrementa la sensibilidad a la insulina a nivel del hígado, músculo y tejido adiposo. Tiene una eficacia comparable a metformina y a las sulfonilureas y, al igual que metformina, no induce hipoglucemia (Ampudia, 2016, p.1017). Con base en los efectos favorables sobre la hiperglucemia y otros factores de riesgo cardiovascular, clásicos y no clásicos, se ha sugerido que estos fármacos podrían reducir el riesgo cardiovascular.

## **Inhibidores de las $\alpha$ –glucosidasas**

Estos fármacos (acarbose, miglitol) actúan inhibiendo la absorción de glucosa tras la ingesta a nivel del intestino proximal, por lo que reducen la hiperglucemia posprandial. Además, tienen una menor eficacia que otros fármacos orales, y como ventaja que no producen hipoglucemias. Sin embargo, los frecuentes efectos secundarios gastrointestinales, como la flatulencia y la distensión abdominal, son responsables de la elevada frecuencia de interrupción del tratamiento (25-45%) (Ampudia, 2016, p.1018).

En un estudio reciente, diseñado para evaluar el papel de acarbose en la prevención de la progresión a diabetes en individuos con intolerancia a la glucosa, según Ampudia (2016, p.1018), se demostró una reducción inesperada del 49% en el riesgo cardiovascular, después de aproximadamente 3 años de seguimiento.

## **Adulto Mayor**

En algunos estudios sobre el envejecimiento y las personas adultas mayores, no existe consenso sobre la edad de la cual se es parte de este grupo etario. La Organización de Naciones Unidas considera que, a los 60 años, mientras que en los países desarrollados la diferencia se marca a los 65 años de edad. No hay evidentemente una edad inequívoca, a partir de la cual se deba considerar a una persona adulta mayor, por lo que considerar persona adulta mayor a quienes tienen 60 años y más o a quienes tienen 65 años y más depende de condiciones específicas del país.

El envejecimiento es un fenómeno presente a lo largo del ciclo vital, desde el mismo proceso de la concepción hasta la muerte. Sin embargo, a pesar de ser un fenómeno natural conocido por todos los seres humanos, es difícil de aceptar como una realidad innata del ser humano (Alvarado y Salazar, 2014, p.57).

El mundo está experimentando una transformación demográfica: para el 2050, el número de personas de más 60 años aumentará de 600 millones a casi 2000 millones, y se prevé que el porcentaje de personas de 60 años o más se duplique, pasando de un 10% a un 21%. Ese

incremento será mayor y más rápido en los países en desarrollo, donde se prevé que la población anciana se multiplique por cuatro en los próximos 50 años (Alvarado y Salazar, 2014, p.57).

El envejecimiento poblacional ha tenido un impacto significativo en la salud pública y en la atención sanitaria. En los países desarrollados, el sector de la población anciana es el que ha sufrido una mayor tasa de crecimiento en las últimas décadas. En España representa actualmente el 20%, y se estima que para el 2050 alcance el 30% de la población general. Este incremento porcentual será aún mayor en el grupo de los mayores de 85 años (Sánchez et al., 2010, p.164).

Hay algunos datos y cifras actuales, obtenidos de la Organización Mundial de la Salud, las cuales nos muestran una visión a corto plazo sobre los adultos mayores:

- Entre el 2015 y el 2050, el porcentaje de los habitantes del planeta mayores de 60 años casi se duplicará, pasando del 12% al 22%.
- Para el 2020, el número de personas de 60 años o más será superior al de niños menores de cinco años.
- En el 2050, el 80% de las personas mayores vivirá en países de ingresos bajos y medianos.
- La pauta de envejecimiento de la población es mucho más rápida que en el pasado.
- Todos los países se enfrentan a retos importantes, para garantizar que sus sistemas sanitarios y sociales estén preparados para afrontar ese cambio demográfico.

Una característica, que distingue el envejecimiento, está representada por una disminución de la capacidad de respuesta al estrés. La respuesta al estrés del cuerpo es lo que típicamente genera los síntomas de una enfermedad. Las personas adultas mayores no responden tan activamente. Por lo tanto, no pueden tener fiebres altas o recuentos elevados de leucocitos como síntomas de una infección. Además, hasta la enfermedad cardíaca puede ser silenciosa (Kane et al., 2017, p.15).

En España, Alonso (2014) indica que casi un tercio de los sujetos mayores de 75 años padece esta patología, y el diagnóstico es desconocido en el 10% de los casos. Además, unido a las características particulares del enfoque terapéutico en este grupo etario, han motivado al desarrollo de consensos y guías de práctica clínica específicas para el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) en la tercera edad (p.11).

Por otra parte, los ancianos con diabetes presentan una serie de características que conviene tener presentes:

- La primera dificultad estriba en la definición de *anciano*, ya que en algunos estudios se considera como tal a las personas > 60 años y en otros a partir de los 75 años, aunque lo más común es aceptar 65 años como inicio de esta etapa. Sin embargo, no se puede definir únicamente por rebasar un límite de edad, sino que se debe valorar el deterioro y estado funcional.
- Constituyen un grupo heterogéneo, que incluye tanto a sujetos de reciente diagnóstico como a los que llevan años de evolución. Por otra parte, se trata de personas con distinta capacidad funcional, cognitiva y expectativa de vida.
- Padecen con frecuencia síndromes geriátricos; tienen mayor riesgo de hipoglucemia y alta prevalencia de polifarmacia, condiciones determinantes en la toma de decisiones terapéuticas.
- Desde el punto de vista fisiopatológico, el envejecimiento se asocia con una disminución de la función de las células  $\beta$  pancreáticas y pérdida de sensibilidad a la insulina. La redistribución de la grasa corporal propia de esta edad y la menor actividad física contribuyen a incrementar la resistencia a la insulina.
- La diabetes suele ser asintomática o con una presentación clínica atípica, y la hiperglucemia posprandial es una característica común de esta edad.

## Proceso de Envejecimiento

La mayoría de la gente piensa en la edad como un fenómeno cronológico, y los especialistas en las personas adultas mayores evalúan la edad basándose en la fuerza de mortalidad. El envejecimiento también se puede definir como el tiempo de deterioro secuencial que ocurre en la mayoría de los seres vivos, incluyendo la debilidad, una mayor posibilidad de adquirir enfermedades y a condiciones ambientales adversas, pérdida de movilidad y agilidad (Kane et al., 2017, p.18).

Otra distinción realizada por Kane y colaboradores (2017, p.19), de gran utilidad, es la diferencia entre el envejecimiento cronológico y el envejecimiento gerontológico. Este último se calcula sobre la base del riesgo de morir, la llamada *fuerza de mortalidad*. Así, dos personas de la misma edad cronológica pueden tener edades biológicas muy diferentes, dependiendo de su estado de salud.

Un término importante, mencionado por Kane et al. (2017, p.20), es con respecto a la duración de la salud, el cual lo define así: “se refiere al número de años que se pasan libres de limitaciones funcionales, morbilidad y dolor crónico”, que, además, es de suma importancia para el personal de salud que tenga relación con adultos mayores, ya que se puede expresar que el alcance de la salud es el objetivo de la mayoría de los enfoques de buenas prácticas hacia el adulto mayor.

Estas intervenciones, realizadas en este grupo etario, tratan de retardar o prevenir eventos adversos con el tiempo. Los modelos de atención de adultos mayores se basan en los esfuerzos para mejorar la función y, por lo tanto, aumentar el periodo de salud, en comparación con la esperanza de vida o la duración de la vida (Kane et al., 2017, p.21).

## **Cambios asociados al envejecimiento normal**

Según Kane et al. (2017, p.23), los médicos clínicos se enfrentan a un reto importante, al atribuir un hallazgo común al curso esperado del envejecimiento o al resultado de los cambios patológicos, puesto que no existe un marcador universal del envejecimiento. Hoy en día no se tiene un conocimiento preciso de lo que constituye un envejecimiento normal.

La mayor parte de la información obtenida sobre el envejecimiento proviene de estudios transversales, los cuales comparan los hallazgos de un grupo de personas más jóvenes con los de un grupo de individuos mayores. Estos datos reflejan diferencias que no son simplemente los efectos de la edad, como los asociados con comportamientos de estilo de vida (actividad física, consumo de alcohol, tabaquismo y dieta), así como el manejo profiláctico de medicamentos (Kane et al., 2017, p. 24).

Se comenta que, en los próximos años, los adultos mayores pueden presentar menos evidencia de osteoporosis, debido a la ingesta profiláctica durante toda la vida de dietas altas en calcio y vitamina D, así como una actividad física regular e intervenciones tempranas con bisfosfonatos y potencialmente futuros tratamientos para la osteoporosis (Kane et al., 2017, p.25).

La descripción de la palabra *envejecimiento*, o al menos lo que constituye la vejez, de acuerdo con Kane et al. (2017, p.27) cambia a medida que la esperanza de vida ha aumentado, aunque en la parte biológica no lo ha hecho. Sobre la base de comparaciones de grupos de diferentes edades, la mayoría de los sistemas de órganos parecen perder su función en alrededor de 1% al año, comenzando alrededor de los 30 años.

Otros datos sugieren que los cambios en las personas seguidas longitudinalmente, son mucho menos dramáticos y ciertamente comienzan bien después de los 70 años de edad. En algunos sistemas de órganos, como el riñón, un subgrupo de personas parece experimentar una función que disminuye gradualmente a lo largo del tiempo, mientras que la función de otros permanece constante. Estos hallazgos sugieren que la teoría anterior de pérdida gradual debe ser reevaluada como reflejo de la enfermedad, en lugar de envejecimiento, dado un patrón de

deterioro gradual, ya sea por el envejecimiento, o por la enfermedad, o por ambos (Kane et al., 2017, p. 28).

De acuerdo con Kane et al. (2017, p.29), la pérdida de función no llega a ser significativa hasta que cruza un nivel dado. Así, el rendimiento funcional de un órgano en una persona mayor depende de dos factores principales:

- La tasa de deterioro.
- El nivel de rendimiento necesario.

De esta misma forma, Kane et al. (2017, p.29) indican que no es de extrañar, entonces, que la mayoría de las personas mayores tengan valores de laboratorio normales. La diferencia crítica encontrada señala en cómo el órgano (u organismo) se adapta al estrés externo.

Esta falta de respuesta al estrés explica la presentación atípica de muchas enfermedades en pacientes mayores, señalan Kane et al. (2017, p.30), y muchos de los signos y síntomas de la enfermedad son en realidad la respuesta del cuerpo a esos factores. Menciona Kane, en este documento que, por ejemplo, una respuesta deprimida puede significar no tener un alto recuento de glóbulos blancos con una infección o incluso un dolor con un ataque al corazón. En su lugar, los pacientes mayores pueden presentar síntomas mal definidos como *confusión*. Los médicos clínicos deben aplicar un conjunto diferente de expectativas e interpretaciones con prioridad, al proporcionar atención a los pacientes mayores.

TABLA 6. CAMBIOS PERTINENTES QUE OCURREN COMÚNMENTE CON EL ENVEJECIMIENTO

Sistema	Cambios en la edad común	Implicaciones de los cambios
Endocrino	<p>Disminución de testosterona, GH, insulina, andrógenos suprarrenales, aldosterona y hormona tiroidea.</p> <p>Disminución de la termorregulación.</p> <p>Disminución de la respuesta febril.</p> <p>Aumento de la nodularidad y fibrosis de la tiroides.</p> <p>Disminución de la tasa metabólica basal.</p>	<p>Disminución de la capacidad para tolerar factores estresantes, como la cirugía.</p> <p>Disminución de la sudoración, los temblores y la regulación de la temperatura.</p> <p>Temperatura de línea de base inferior; la infección puede no causar una elevación de la temperatura.</p> <p>La respuesta a la insulina y la tolerancia a la glucosa se encuentran disminuidas.</p> <p>Disminución de la sensibilidad de los túbulos renales a la hormona antidiurética.</p> <p>Aumento de peso.</p> <p>Aumento de la incidencia de la enfermedad tiroidea.</p>

Nota: Kane et al., 2017, p.31

### Características y marcas del envejecimiento

Según Kane et al. (2017, p.31), lo de mayor importancia a resaltar es que el envejecimiento se asocia con una acumulación de daño del ADN, y la reparación tardía del mismo a lo largo de la vida. Además, se tiene que el estrés causado por factores ambientales o endógenos podría provocar una lesión en él. Este proceso de “crecimiento irreversible y detención de la proliferación inducida por el estrés” fue descrito por Hayflick en 1965. De

acuerdo con Kane, esta lesión en el ADN se repara típicamente sin ningún resultado perjudicial; sin embargo, si no se repara, podría conducir a un error en la transcripción o a un error en la replicación.

Los eventos mencionados por Kane et al. (2017, p.31), anteriormente, podrían conducir a una disfunción celular, inestabilidad genética y muerte celular. Por lo anterior, estos defectos de reparación del ADN, o el daño excesivo que supera la capacidad de reparación, se muestran con mayor probabilidad con el envejecimiento, y pueden causar fenotipos de envejecimiento y enfermedades relacionadas con la edad.

TABLA 7. CARACTERÍSTICAS DEL ENVEJECIMIENTO

Características	Mecanismos	Manifestaciones
Inestabilidad Genómica	Mutagénesis espontánea. Fallo en los sistemas de reparación del ADN.	Errores de copiado.
Desgaste de telómeros	Con cada división celular se acorta el extremo terminal del cromosoma llamado <i>telómero</i> .	La telomerasa es una enzima que añade bases de ADN a los telómeros. La longitud del telómero puede estar asociada con la función y la salud en los ancianos.
Pérdida de proteostasis	Alteración de la estructura, estabilidad y función de las proteínas.	El fallo, al replegarse o degradarse las proteínas desplegadas, conduce a su acumulación, y da lugar a daños.
Sensibilización desreguladora de nutrientes	La restricción dietética afecta al eje somatotrófico, que implica la vía de señalización de la hormona del crecimiento y la insulina/IGF-1.	La disminución de nutrientes enroedores prolonga el envejecimiento, pero en primates se observan beneficios mixtos.
Disfunción mitocondrial	Las mitocondrias son clave para la producción de energía, a través del sistema de transporte de electrones y la generación del ATP.	A medida que las células envejecen, la eficiencia de la cadena respiratoria tiende a disminuir.

Nota: Kane et al., 2017, p. 32

## **Fragilidad en el proceso de envejecimiento**

La fragilidad se caracteriza por la desregulación de múltiples sistemas de órganos. De acuerdo con este cambio, los individuos frágiles han disminuido las reservas fisiológicas y aumentaron la vulnerabilidad a factores estresantes y cambios distintos, en comparación con los individuos no frágiles. Según Kane et al. (2017, p.32), el fenotipo de fragilidad se define por la presencia de tres o más de estas características:

- Pérdida no intencional de peso de 10 libras o más en el último año.
- Sensación de agotamiento.
- La mala fuerza de agarre, medida por un dinamómetro de mano.
- Velocidad de marcha lenta.
- La actividad física deficiente.

Tener una o dos de estas características sería compatible con prefragilidad.

## **Envejecimiento y multi-morbilidad**

Los adultos más jóvenes pueden desarrollar enfermedades crónicas importantes; sin embargo, el mejor predictor de muchas enfermedades crónicas es el avance de la edad. Muchas personas mayores desarrollan múltiples enfermedades comórbidas. Se encontró que aproximadamente un 35% de la población en Estados Unidos, de 65 a 79 años, reporta dos o más enfermedades, y esta tasa aumenta hasta un 70% a los 80 años de edad o más. Dos tercios de todos los beneficiarios de Medicare mayores tienen dos o más condiciones crónicas, y un tercio tiene cuatro o más. La comorbilidad se asocia con una alta utilización de los cuidados de salud y gastos (Kane et al., 2017, p.36).

## Síndromes Geriátricos

Las enfermedades comórbidas a menudo no cuentan toda la historia en geriatría. Kane et al. (2017, p.37) nos señalan que es más útil pensar en términos de presentar problemas. Algunos de los problemas más comunes en geriatría son mencionados en la siguiente lista:

- Inmovilidad.
- Inestabilidad.
- Incontinencia.
- Discapacidad intelectual.
- Infección.
- Deterioro de la visión y la audición.
- Colon irritable.
- Aislamiento (depresión).
- Inanición (desnutrición).
- Iatrogenesis.
- Insomnio.
- Inmunodeficiencia.
- Impotencia.

Resaltan los autores (Kane et al., 2017, p.38), sobre la lista anterior, que adquiere mucha importancia ya que, al tratarse de adultos mayores, un problema puede ocurrir por varias razones. Por ejemplo, la inmovilidad puede ser causada por una variedad de problemas físicos y emocionales subyacentes. El individuo mayor puede haber sufrido una fractura de cadera o una insuficiencia cardiaca congestiva, una caída reciente y miedo a caer, o un dolor significativo puede ser causado por una enfermedad articular degenerativa, y cualquiera o todos ellos pueden causar inmovilidad.

Por lo anterior, es importante explorar, en el individuo, la causa o causas subyacentes, para que se puedan implementar intervenciones apropiadas. Puede ser necesario, por ejemplo, aliviar el dolor de los pacientes y abordar su temor a caer antes de iniciar la terapia, o involucrar al individuo en un programa de ejercicios regulares (Kane et al., 2017, p.38).

### **CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO**

En este capítulo se va a encontrar información acerca de los métodos a utilizar, entre los cuales contamos con los criterios de inclusión y exclusión de los artículos a investigar, para la revisión bibliográfica, además de mostrar las categorías de análisis para el desarrollo de este trabajo.

#### **Método**

Para la presente investigación se podrá elaborar, por medio de una revisión bibliográfica que toma en cuenta los criterios de los autores investigados, así como el razonamiento del autor de la nueva investigación, basada en la comparación de la gliclazida contra la glimepirida y su incidencia como causantes de hipoglucemias en adultos mayores. Los métodos de inclusión que se utilizaron fueron artículos científicos, estudios clínicos y tesis que se encuentran entre los años 2008 al 2017. Se seleccionaron un total de 15 artículos, 10 de ellos en inglés y 5 en idioma español. Los temas de los artículos son sobre el uso de fármacos hipoglucemiantes orales de tipo sulfonilureas, como la glimepirida y la gliclazida, relacionados con la hipoglucemia en adultos mayores de diferentes países, así como las causas, consecuencias y factores de riesgo con el uso de estos medicamentos, y se consideran, además, los cambios fisiológicos de la edad. Los artículos seleccionados son de diferentes partes del mundo. Los criterios de exclusión comprenden todas las referencias bibliográficas que no contengan los temas mencionados anteriormente, o que se encuentren en un periodo mayor de los diez años atrás.

#### **Fuentes de Información**

En este apartado se tomarán en cuenta los siguientes artículos científicos para la realización de la revisión bibliográfica:

TABLA 8. FUENTES DE INFORMACIÓN

Artículo	Resumen
2011. Salech, Jara y Michea. Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento. Chile.	Este artículo menciona los cambios morfológicos y funcionales asociados al envejecimiento.
2012. De la Paz et al. Factores de riesgo en adultos mayores con diabetes. Cuba.	Describir factores de riesgo en adultos mayores, asociados a la diabetes mellitus. Pacientes hipertensos, no realizan ejercicio e incumplimiento de la dieta establecida.
2012. Manzarbeitia y Rodríguez. Hipoglucemia en ancianos con diabetes. España.	El objetivo de este artículo es resaltar lo ocurrido biológicamente como respuesta ante un episodio de hipoglucemia, además de los factores predisponentes y los riesgos de una hipoglucemia.
2012. Deusenberry et al. Hypoglycemia in Hospitalized patients treated with sulfonilurea. Estados Unidos.	Identificar la incidencia y el riesgo de factores asociados con hipoglucemia en pacientes hospitalizados y tomando sulfonilureas.
2012. Gallwitz, Rosenstock, Rauch et al. 2 year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. Estados Unidos.	Este estudio analiza el agregar glimepirida a la metformina para mejorar el control glucémico en diabetes tipo 2, pero está asociado a hipoglucemia y ganancia de peso.
2012. Magnusson <i>et al.</i> Gene networks modified by sulphonylureas in beta cells: A pathway-base Analysis of insulin secretion and cells death. Dinamarca.	Este estudio propone la hipótesis en tres sulfonilureas más utilizadas, que pueden afectar la función y sobrevivencia de la célula productora de insulina.
2013. García, C. Enfermedades endocrinas en el adulto mayor. Chile.	Este artículo señala la importancia de conocer la patología endocrinológica del adulto mayor, y los cambios hormonales que acompañan el envejecimiento.

<p>2013. Hashimoto et al. Seasonal Variation of severe hypoglycemia in hospitalized patients 60 years of age or older presenting to an emergency center hospital between 2004 and 2010. Japón.</p>	<p>Este estudio investiga la variación de la estación en relación con pacientes mayores hospitalizados con episodios de hipoglucemia severa.</p>
<p>2014. Mogensen et al., Metformin in combination with various insulin secretagogues in type 2 diabetes and associated risk of cardiovascular morbidity and mortality -a retrospective nationwide study. Dinamarca.</p>	<p>El objetivo es comparar la mortalidad y el riesgo cardiovascular entre los usuarios de metformina en combinación con sulfonilureas farmacológicamente diferentes.</p>
<p>2014. Tamez. Eficacia y seguridad de la glimepirida frente a sitagliptina en el tratamiento inicial de la diabetes mellitus tipo 2. México.</p>	<p>El objetivo es comparar la eficacia y la seguridad de la glimepirida frente a la sitagliptina, observando su efecto y duración en glicemia posprandial, hipoglucemia, modificación de peso y seguridad.</p>
<p>2014. Takahashi et al. Role of Epac2A/Rap1 Signaling in interplay between incretin and sulfonilurea in insulin secretion. Japón.</p>	<p>El objetivo es comparar la señalización Epac2A/Rap1, haciéndolo en tres sulfonilureas con respecto a la secreción de insulina.</p>
<p>2014. Alonso. M. Tratamiento del anciano con diabetes, España.</p>	<p>El objetivo es abordar los factores de riesgo cardiovascular en el anciano.</p>

<p>2015. Clemens K. et al. Trends in Antihyperglycemic medication prescriptions and hypoglycemia in older adults. Canadá.</p>	<p>Estudia el porcentaje recomendado de insulina, sulfonilureas, inhibidores alfa-glucosidasa, metformina, meglitinidas, y su relación con casos de hipoglucemia.</p>
<p>2015. Pilemann et al. Severe hypoglycaemia during treatment with sulphonylureas in patients with type 2 diabetes in the Capital Region of Denmark. Dinamarca.</p>	<p>Este estudio tuvo como objetivo investigar algunas sulfonilureas bien establecidas como segunda línea, según las guías de tratamiento, asociadas a hospitalizaciones por severos episodios de hipoglucemias, y sus potenciales factores de riesgo.</p>
<p>2016. Mantovani et al. Severe Hypoglycemia in patients with known diabetes requiring emergency department care: A report from an Italian multicenter. Italia.</p>	<p>Este estudio describe las características y los factores de riesgo asociados a pacientes con diabetes establecida, quienes requieren atención del servicio de emergencias para tratar la hipoglucemia severa.</p>
<p>2016. Van Dijk et al. Hypoglycemia in frail elderly patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylurea: the results of continuous glucose monitoring. Holanda.</p>	<p>Este estudio monitorea, por 97 horas, pacientes que presentan hipoglucemias no reconocidas con sulfonilureas en un hospital.</p>
<p>2017. Almanza et al. Frecuencia de factores asociados a hipoglicemia en el adulto mayor diabético admitido en el servicio de emergencia de un hospital nacional, Perú.</p>	<p>El estudio determina la frecuencia de los factores asociados a hipoglucemia en el adulto mayor diabético, atendido en el servicio de emergencia de un hospital general.</p>
<p>.2018. Leiter, Shestakova, Satman. Effectiveness of gliclazide MR 60 mg in the management of type 2 diabetes. Canadá</p>	<p>Este estudio tuvo, como objetivo, que, a pesar de la gran cantidad de hipoglucemiantes, se ha expandido significativamente las sulfonilureas (en particular gliclazida).</p>

Nota. Elaboración propia.

## **Categorías de Análisis**

En esta sección se presentan las diferentes categorías tomadas en cuenta para la investigación, según los objetivos planteados.

Categoría 1. Capacidad de la gliclazida y glimepirida para producir hipoglucemia en adultos mayores.

Viroga (2013), define que los fármacos tienen la capacidad de producir cambios en las funciones biológicas; además, estimulan o inhiben procesos propios de la célula.

Categoría 2. Factores relacionados como causantes de hipoglucemia en adultos mayores.

Ávila y Montaña (2010) definen que los factores de riesgo convencionales para la hipoglucemia iatrogénica se basan en un exceso relativo o absoluto de insulina; esto puede ocurrir cuando: las dosis de insulina, secretagogos o sensibilizadores de insulina son excesivas, inadecuadas o inapropiadas para las comorbilidades o el estado funcional que presenta el paciente.

Categoría 3. Cambios fisiológicos de la edad como causantes de hipoglucemias en adultos mayores.

Arriagada, Jirón y Ruiz (2008), describen que estos cambios fisiológicos, por la edad, son atribuibles a numerosos factores, y producen alteraciones en la absorción, en la capacidad para metabolizar fármacos, en el comportamiento de los receptores o por interacciones con otros medicamentos. Los procesos farmacocinéticos que más se alteran con el envejecimiento son la distribución y eliminación.

## **Procedimiento de recolección y análisis de datos**

Se presenta un orden y explicación de los procesos realizados para la obtención de la información utilizada en la investigación.

### **Fase I**

La información se obtuvo por medio de la búsqueda en bibliotecas, libros, bases de datos y artículos científicos; luego de obtener la búsqueda, se analizaron las bibliografías consultadas. Los conceptos e ideas más importantes se plantearon en el marco referencial, utilizando citas textuales de los autores; de igual manera, se realizaron comentarios personales acerca de lo mencionado en las referencias.

### **Fase II**

Se organizó la información y se clasificó de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. Para esto fue necesario que se contara con los objetivos propuestos, y que sirvieran como argumento en el proceso de investigación.

### **Fase III**

Se ordenaron los estudios, de acuerdo con las categorías de análisis en los temas establecidos en la investigación.

### **Fase IV**

Se valoraron los datos de las referencias utilizadas, los cuales serían de importancia para elaborar los resultados y conclusiones de dicha investigación.

### **Fase V**

Se analizaron los documentos utilizados como referencias, para elaborar los resultados.

## CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

Para culminar el proceso de la investigación y concretar con los objetivos de este trabajo, el análisis de datos que se realizó fue con un enfoque cualitativo.

De acuerdo con Hernández y Baptista (2003), unos de los retos para realizar un análisis de tipo cualitativo es saber ordenar y clasificar el gran volumen de información que se llega a recolectar, después de discriminar aquella que no es tan relevante para el objeto de estudio.

Para realizar un análisis cualitativo de datos existen diversas estrategias; éstas pueden ser variadas, pero solo hay que ocupar aquellas que sean de mejor calidad a los objetivos de investigación.

Dentro de los temas a analizar encontramos:

- Capacidad de la gliclazida y glimepirida para producir hipoglucemia en adultos mayores.
- Factores relacionados como causantes de hipoglucemias en adultos mayores.
- Cambios fisiológicos relacionados con la edad, causantes de hipoglucemias en adultos mayores.

### **Introducción**

La población de adultos mayores ha crecido de forma acelerada en las últimas décadas, y se espera un mayor crecimiento en los próximos años. Según la Organización Mundial de la Salud, en el 2013, la población de 60 años o más a nivel mundial es de 650 millones, y se calcula que en el 2050 alcanzará los 2000 millones.

Así mismo, el Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI), de Perú, estima que desde el 2011 al 2014 la proporción de adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) se incrementó en el 1,4%.

El cambio poblacional que se experimenta a nivel mundial, con el consecuente incremento de personas mayores de 60 años, está asociado con el aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas, como la diabetes mellitus tipo 2. La hipoglucemia, una de las

complicaciones agudas más temidas en el paciente adulto mayor con diabetes, se relaciona con la afección en su funcionalidad y su calidad de vida.

La hipoglucemia es la emergencia endocrinológica más común, siendo la complicación más frecuente en los pacientes diabéticos que reciben insulina o antidiabéticos orales tipo sulfonilureas, o glinidas. El deterioro mental resultante del balance energético, a nivel del sistema nervioso central, coloca al paciente en riesgo de sufrir accidentes y lesiones traumáticas. Si la hipoglucemia no se trata, puede presentarse daño neurológico permanente, e incluso la muerte, sobre todo en adultos mayores con diversas comorbilidades.

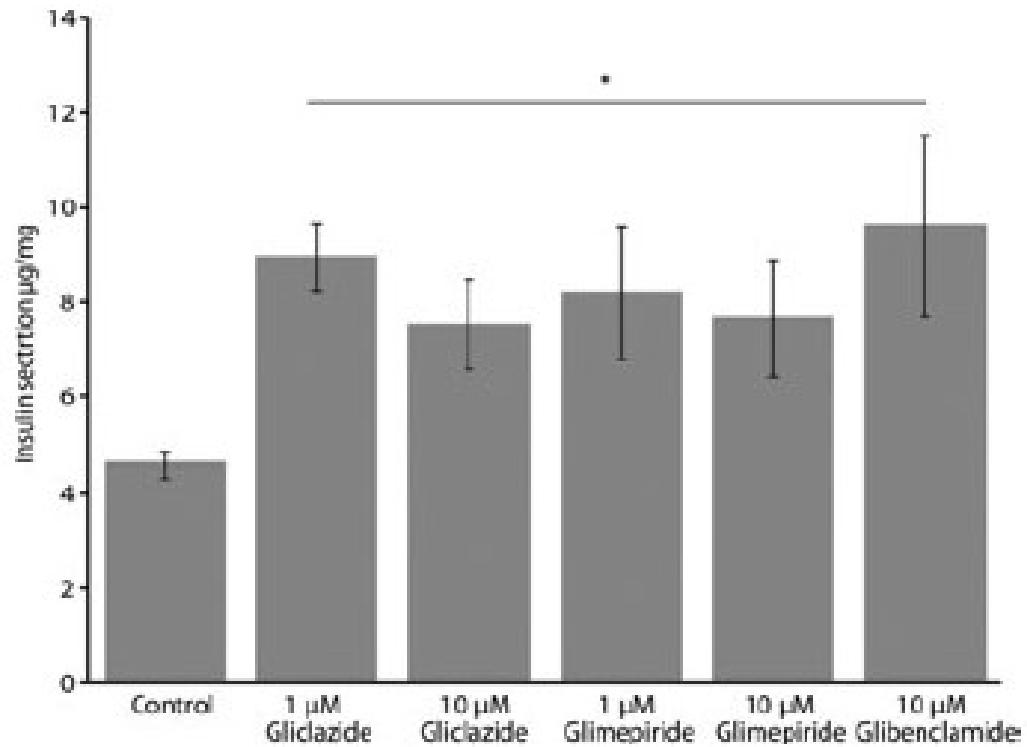
Las sulfonilureas son fármacos baratos, bien tolerados y con amplia experiencia de uso. Pueden ser una buena opción para adultos mayores que coman de forma regular y sean capaces de reconocer y tratar una hipoglucemia, ya que este es el mayor inconveniente.

### **1. Categoría de análisis: Capacidad de la gliclazida y glimepirida para producir hipoglucemia en adultos mayores.**

En el 2012, en Dinamarca, se estudió, de manera in vitro, el estudio llamado “Modificación de redes genéticas por sulfonilureas en las células  $\beta$ ”, el cual proponía la hipótesis de que la glibenclamida, la glimepirida y la gliclazida pueden afectar de forma distinta la función y supervivencia de las células productoras de insulina. Se compararon los patrones de expresión génica de todo el genoma, mediante un enfoque bioinformático, que se centra en las relaciones funcionales entre las moléculas.

Según Magnusson et al. (2012, p.3), la secreción de insulina estimulada por las sulfonilureas aumentó 1,8 veces en promedio, en comparación con el control. Además, no hubo diferencias marcadas en la secreción de insulina entre las sulfonilureas en estudio. También, comparando la glimepirida y la gliclazida a través de las concentraciones, no fueron observadas diferencias significativas en la red genética; más bien, los cambios más significativos describieron niveles elevados de genes compatibles con el incremento de la actividad del sistema secretor.

FIGURA 12. SECRECIÓN DE INSULINA, EN CÉLULAS LUEGO DE 6 HORAS DE INCUBACIÓN CON GLICLAZIDA, GLIMEPIRIDA, GLIBENCLAMIDA Y CONTROL



Nota: Magnusson et al., 2012, p. 3.

Después de 24 horas de expuestas, la mayoría de genes fueron suprimidos, y solo 27 y 8 genes superaron los límites de corte de glibenclamide y glimepirida respectivamente. Para gliclazida no se cambiaron genes más del doble (Magnusson et al., 2012, p.6).

Por otra parte, Takahashi et al. (2014), en Japón, mediante un estudio ejecutado en ratones, demuestran que la combinación de péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y glimepirida mejora marcadamente la exocitosis de gránulos de insulina, la cual, a través de un análisis en presencia de glucosa y glimepirida, indujo la exocitosis de forma bifásica, una dinámica similar a la de la secreción de insulina por la glimepirida en páncreas perfundido (p. 7).

Takahashi et al. (2014) destacan el papel de la señalización de Epac2A/Rap1 en la interacción entre la incretina y las sulfonilureas en la secreción de insulina, una proteína de unión que tiene actividad de intercambio de nucleótidos guanina hacia el Rap, demostrando que Epac2A/Rap1 participa en la señalización en la hipersecreción de insulina observada con otras terapias y, además, sugieren que el mecanismo para la sulfonilurea es dependiente, y se diferencia de la tasa de hipoglucemia; por lo cual encuentran que el aumento de la secreción de insulina depende de la estructura de la sulfonilurea (p. 10).

En Dinamarca, Pilemann et al. (2015) muestran que, durante los años 2010 y 2011, con pacientes hospitalizados, debido a que presentaron episodios de hipoglucemia, se recibieron un total de 161 pacientes, y el promedio de edad fue de 76 años. Se determinó que los episodios de hipoglucemia ocurrieron en casa; la medida general de glucosa en plasma fue de 2,0 mmol/L. En 147 casos (91%) la glucosa en plasma fue de 2,8 mmol/L y 14 pacientes (9%) tuvieron glucosa en plasma de 2,9 a 3,9 mmol/L. La HbA1c se pudo medir en un 53% de los casos, donde el promedio fue de 6,2%, y 15 pacientes presentaron un nivel igual o menor del límite normal (6,4%) (p.2).

Se presentó que, en un 50% de los pacientes ingresados, se administró una sulfonilurea como monoterapia, un 44% de los pacientes fue tratado en combinación con metformina y un 6% en triple terapia, incluyendo una sulfonilurea y metformina y un inhibidor DPP-4. De todos los pacientes ingresados al centro médico, el 73% utilizó glimepirida y solo un 2% gliclazida. Además, cabe resaltar que durante ese periodo fueron prescritos alrededor de 16865 pacientes, a los cuales un 67% les fue recomendada glimepirida y un 13% gliclazida (Pilemann et al., 2015, p.3).

En Pensilvania, Estados Unidos, Deusenberry et al. (2012, p. 615) llevaron a cabo un estudio con una duración de doce meses, donde se mostró que fueron evaluados 692 pacientes hospitalizados con sulfonilureas como tratamiento, de los cuales 120 pacientes recibieron glimepirida, de los que 23 (19%) pacientes presentaron al menos un episodio de hipoglucemia.

En el continente europeo se comparó, mediante un estudio, la eficacia y seguridad de la linagliptina contra la glimepirida en pacientes diabéticos tipo 2, de hasta 80 años, inadecuadamente tratados con metformina. El mismo muestra que la incidencia de hipoglucemia es de 4 a 8 veces mayor con el uso de glimepirida (36% de 775 pacientes) contra linagliptina (7% de 776 pacientes) (Gallwitz et al., 2012, p.6).

De los casos ocurridos por hipoglucemia severa, solo un paciente con tratamiento de linagliptina la presentó, comparado con 12 pacientes recibiendo tratamiento con glimepirida. Además, se indica que ninguno de estos eventos fue fatal (Gallwitz et al., p. 6).

Según Gallwitz et al., señalan que la proporción de pacientes que lograron una hemoglobina glicosilada menor al 7%, y teniendo al menos un evento de hipoglucemia, fue cuatro veces menor con linagliptina que con glimepirida (31 [4%] de 776 vs. 152 [20%] de 775 pacientes) (2012, p. 6).

En la ciudad de México, 306 pacientes fueron sujetos de estudio, con edades de hasta 70 años. El objetivo fue comparar la eficacia y seguridad de la glimepirida contra la sitagliptina. Se obtuvo que el grupo estudiado con glimepirida presentó un número mayor de efectos adversos; además, mostró, de igual forma, una mayor incidencia de reportes de hipoglucemia no severa durante el estudio, con 236 reportes (39.8% de pacientes). En relación con la hipoglucemia severa se presentaron 8 reportes; sin embargo, cabe indicar que no existieron eventos letales en ningún grupo (Tamez, 2014, p.145).

Como señalan Van Dijk et al. (2016), en su estudio realizado en Holanda, en el hospital Isala, en el cual demostraron la fragilidad de pacientes adultos mayores con diabetes tipo 2 y que utilizaron metformina más una sulfonilurea, específicamente gliclazida y glimepirida, destacaron que tienen eventos hipoglucémicos no reconocidos, un total de 23 pacientes con una hemoglobina glicosilada < 58 mmol/mol (7,5 %) promedio, 76 años de edad promedio, duración media de la diabetes de 9 años, los cuales fueron monitoreados por un periodo medio de 97 horas, en la cual se demostró una ligera diferencia a favor de la gliclazida (p. 2).

TABLA 9. FRECUENCIA Y DISTRIBUCIÓN DE HIPOGLUCEMIA

	<b>Pacientes 23</b>	<b>Metformina 5</b>	<b>Metformina más Gliclazida</b>	<b>Metformina más Glimepirida</b>
<b>Episodios hipoglucémicos &lt;3.0 mmol/L</b>				
<b>Número de eventos &gt; 15 minutos</b>	5	--	2	3
<b>Número de eventos &gt; 30 minutos</b>	4	--	1	3
<b>Número de eventos por la noche</b>	5	--	2	3
<b>Episodios hipoglucémicos &lt; 3,5 mmol/L</b>				
<b>Número de eventos &gt; 15 minutos</b>	8	2	2	4
<b>Número de eventos &gt; 30 minutos</b>	6	--	2	4
<b>Número de eventos por la noche</b>	8	2	2	4

Nota: Van Dijk, 2016, p.2.

Se presentó un estudio para identificar todos los casos de hipoglucemia grave, entre los asistentes a los servicios de urgencias de tres hospitales universitarios italianos. Mantovani et al. (2016) refieren que la concentración de glucosa medida fuera del hospital, en el momento del evento de hipoglucemia (medido en el hogar o en la ambulancia) fue de  $2,2 \pm 1,3$  mmol/L (p.48).

Mantovani et al. (2016) obtuvieron que un 43,6% de los pacientes fueron tratados con agentes hipoglucemiantes orales, un 42,8% con insulina y un 13,6% con terapia combinada. Cuando los pacientes con diabetes tipo 2 fueron estratificados por edad, encontramos que un 53% de ellos eran mayores de 65 años, y fueron tratados con hipoglucemiantes orales solos, el 35% fue tratado con terapia de insulina, y el 12% restante con terapia combinada. Entre los tratados con fármacos hipoglucemiantes orales, encontramos que el uso de sulfonilureas (glibenclamida, gliclazida y glimepirida) fue similar entre pacientes mayores de 65 años y menores de 65 años (84,6% vs. 72,1%) (p.49).

En pacientes tratados con un solo fármaco hipoglucemiante oral, la repaglinida fue el fármaco más utilizado, seguido de metformina, glimepirida, glibenclamida y gliclazida. Por el contrario, glibenclamida y metformina fueron los dos fármacos usados más comunes entre los tratados con dos o tres fármacos hipoglucemiantes orales. En general, entre los fármacos hipoglucemiantes orales, el 73,0% fueron sulfonilureas, y la glibenclamida (54,5%) fue la sulfonilurea utilizada con más frecuencia, seguida de glimepirida (11,3%) y gliclazida (7,5%) (Mantovani et al., 2016, p.49).

## **2. Categoría de análisis: Factores relacionados como causantes de hipoglucemias en adultos mayores.**

En Ontario, Canadá, Clemens et al. (2015, p.3) refieren que se recopiló información sobre la medicación antihiper glucémica en adultos mayores. Desde el inicio del estudio y hasta su final, se obtiene una duplicación en el número de pacientes diabéticos tratados.

El porcentaje de pacientes con enfermedad renal crónica, cáncer, demencia y neuropatía se incrementaron durante el periodo de estudio, mientras que enfermedad hepática crónica, enfermedad arterial coronaria, fallo cardiaco congestivo, enfermedad vascular periférica y retinopatía disminuyeron en el último año de estudio. Además, las pruebas de colesterol, HbA1c y creatinina se incrementaron (Clemens et al., 2015, p. 4).

Deusenberry et al. (2012) señalaron, en su estudio en Estados Unidos, donde buscaban identificar los factores de riesgo asociados con la hipoglucemia en pacientes hospitalizados y con terapia de sulfonilureas, mostraron que el uso de sulfonilureas en pacientes hospitalizados presentaba una relación con una alta frecuencia de hipoglucemia (19% de los pacientes); además, en pacientes mayores de 65 años, con una velocidad de filtración glomerular de 30 ml/minuto o menor, se observó un alto riesgo de presentar hipoglucemia (p. 615).

De acuerdo con el estudio realizado en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza de Perú, los pacientes adultos mayores con cuadros de hipoglucemias fueron analizados, mostrando que el cuadro de hipoglucemia se presentó con más frecuencia en el grupo etario de 60 a 69 años. También, se encontró que un 78,8% de los pacientes presentaron algún tipo de comorbilidad, siendo las más frecuentes: hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica y hepatopatía. Además, un 28,85 % presentaron hipertensión arterial con insuficiencia renal crónica, y un único paciente presentó hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica y hepatopatía crónica (Almanza et al., 2017, p. 95).

TABLA 10. FRECUENCIA DE FACTORES ASOCIADOS A HIPOGLUCEMIA EN EL ADULTO MAYOR DIABÉTICO ADMITIDO EN EL SERVICIO DE EMERGENCIA DEL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA

<b>Factores asociados</b>	<b>Total (%)</b>
Dependencia funcional	94,2
Riesgo y malnutrición	86,5
Comorbilidades	78,8
Riesgo y depresión	76,9
Riesgo y problema social	67,3
Hipoalbuminemia	65,3
Deterioro cognitivo	63,4
Polifarmacia	51,9
Depuración de creatinina < 60 ml/min	30,7

Nota: Almanza et al., 2017, p. 93

De la Paz et al. (2015) mencionan que, en las enfermedades más comunes asociadas a los pacientes, se encuentra un predominio de la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica, y en relación directa con el sexo femenino se obtuvo, como relación, la dislipidemia, y en poca afectación se presentó polineuropatía periférica (p. 492).

Así mismo en Cuba, la Dra. De la Paz et al. (2012, p. 493) mostraron que el cumplimiento de la dieta, por parte de los enfermos con diabetes mellitus, era de un 56,9%; este porcentaje solo lo cumplían con tres comidas al día, o se alimentaban cada vez que querían, y en el resto de la muestra estudiada no suplían sus necesidades dietéticas.

Además, constataron, en el cumplimiento del tratamiento medicamentoso, que un 76% cumplía con su tratamiento de forma regular, y el 24% restante lo tomaba de forma irregular (De la Paz et al., 2012, p. 494).

Hashimoto et al. (2013) demostraron, en Japón, la influencia de la variación estacional y su relación con la hipoglucemia. Un total de 67 pacientes, con edad promedio de 76 años, fueron estudiados. El número de pacientes admitidos con hipoglucemia severa fue comparado entre la estación caliente (abril a setiembre) y la estación fría (enero a marzo más octubre a diciembre), encontrando que el promedio de números de admisiones fue más bajo en estación caliente que en la estación fría (p.2723).

Para los pacientes, que utilizaban insulina, no se encontró diferencia significativa entre las estaciones. Por otro lado, la variación estacional sí fue significativa para los pacientes que tomaban hipoglucemiantes orales, y significativamente más relevante para aquellos que tomaban sulfonilureas, quienes desarrollaron hipoglucemia en la estación fría (Hashimoto et al., 2013, p. 2723).

Dentro de las principales causas de la hipoglucemia, Hashimoto et al. (2013, p.2723) hacían referencia a que, en pacientes con tratamiento con sulfonilureas, se presentó la pérdida de apetito, y se valoraron dos pacientes durante la estación caliente y ocho durante la estación fría.

Dentro de algunas otras causas en pacientes que no estaban recibiendo ninguna terapia antidiabética, fueron las inducidas por el alcohol y la anorexia crónica.

Hashimoto et al. (2013) resaltan que, durante la estación fría, se presenta un aumento de los casos virales, como los virus de la influenza y norovirus, los cuales son prevalentes de la estación fría, causantes de la pérdida de apetito, y esto incrementa el riesgo de presentar hipoglucemias severas, si el paciente no realiza una modificación en los regímenes de tratamiento con sulfonilureas. Por lo tanto, un manejo correcto de las enfermedades agudas es de vital importancia, ya que estas están relacionadas con la presencia de eventos de hipoglucemia, asociadas a deshidratación, principalmente en adultos mayores (p.2724).

En Dinamarca, Pilemann et al. (2015) mencionaron, en su estudio, realizado durante un periodo de dos años con pacientes hospitalizados, con promedio de edad de 76 años, quienes presentaron episodios de hipoglucemia, donde se destacó que un 87% de estos pacientes presentaron comorbilidades, alrededor de un 50% fue diagnosticado con deshidratación y un 48% presentó nefropatía diabética (p. 3).

Por otra parte, Pilemann et al. (2015) obtuvieron que un 93% de los pacientes, atendidos por hipoglucemia, fueron tratados por el médico de medicina general, y únicamente un 7% fue tratado por el endocrinólogo, como parte de su seguimiento y tratamiento de pacientes diabéticos (p.3).

Se encontró, en los pacientes que, a un 82% se le tomó la creatinina en plasma; de este porcentaje, un 38% tenía los niveles por encima de los límites normales. Entre los pacientes con elevada creatinina, el 52% fueron diagnosticados con deshidratación y un 48% tiene nefropatía diabética (Pilemann, et al., 2015, p.3).

Así mismo, Pilemann et al. (2015) señalaron que el 14% de los pacientes tomaron una larga dosis de sulfonilureas, opioides o benzodiazepinas, que fueron prescritas por el médico general, y esto induce a ser una posibilidad que contribuyó al episodio de hipoglucemia (p.3).

Dentro de las razones propuestas por Pilemann et al. (2015), para el diagnóstico de la hipoglucemia se encuentran: un 73% de las dosis sin alteraciones de sulfonilureas; además, se presenta en combinación con una disminución de ingesta de alimentos (45%), o con disminución de ingesta de alimentos concomitante con una infección (28%) (p.3).

En el estudio realizado por Mantovani et al.(2016),publicado en Italia, se determinó que la mayoría de los pacientes tenían una o más comorbilidades, como cardiopatía isquémica (30,1%), cáncer (14,4%), cirrosis (6,8%), demencia (12,3%), arritmias (9,0%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (15,0%) o enfermedad renal terminal (4,8%). El abuso de alcohol estuvo presente en el 5,3% de los pacientes. Además, en este estudio se encontró que la mayoría de los casos presentes de hipoglucemia severa ocurrían en pacientes adultos mayores con una o más comorbilidades (48).

### **3. Categoría de análisis: Cambios fisiológicos relacionados con la edad, causantes de hipoglucemias en adultos mayores.**

En esta categoría de análisis se describen los principales cambios fisiológicos encontrados en los adultos mayores, los cuales están estrechamente vinculados con los factores relacionados como causantes de hipoglucemia en ellos, obtenidos en la presente revisión.

Para Salech, Jara y Michea (2011), resaltan que el envejecimiento implica una serie de cambios morfológicos en todos los tejidos, y su conocimiento permite comprender las diferencias fisiopatológicas entre los adultos mayores y el resto de la población adulta. Estos cambios asociados al envejecimiento son múltiples (p. 19).

Los cambios endocrinológicos más importantes en el adulto mayor se relacionan con el páncreas, y García (2013) añade que más del 50% de los adultos mayores de 80 años tienen al menos intolerancia a la glucosa. Adiciona, también, que la disminución progresiva de secreción de insulina por las células  $\beta$  del páncreas, el aumento de la resistencia periférica de la utilización de la glucosa por inactividad física, aumento de grasa abdominal y disminución de masa magra, contribuyen al deterioro del metabolismo de la glucosa (p.867).

El envejecimiento renal se asocia a la aparición de cambios estructurales y declinación de la función renal. Sin embargo, no existen, a la fecha, estudios que demuestren cambios específicos del envejecimiento; tampoco se conoce que la proporción de la caída en la función renal es fisiológica y que la proporción es secundaria, asociada al daño cardiovascular o a factores clásicos de riesgo de enfermedad renal crónica (hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo) (Salech, Jara y Michea, 2011, p. 20).

La pérdida de parénquima renal, según Salech, Jara y Michea, indican que es aproximadamente un 10% con cada década de la vida después de los 40 años, por adelgazamiento de la corteza renal. También lo asocian a cambios en la vasculatura: engrosamiento de la pared arterial, esclerosis de las arterias glomerulares, disminución de glomérulos funcionales por oclusión (2011, p. 20).

Salech, Jara y Michea (2011) mencionan que el flujo plasmático renal disminuye aproximadamente un 10%, con cada década después de los cuarenta años, lo que se asocia con redistribución del flujo sanguíneo hacia la médula renal. En cuanto a la función de los túbulos renales, se ha demostrado una disminución de aproximadamente un 20% en la capacidad de centrar la orina de sujetos en la sexta década de la vida (p.20).

El envejecimiento no afecta los valores basales de electrolitos plasmáticos (sodio, potasio y cloro), y tampoco se observan alteraciones en la capacidad de regulación del balance hidroelectrolítico en condiciones de dieta balanceada y disponibilidad libre de agua para ingesta. Sin embargo, la capacidad de adaptarse frente a cambios agudos en el balance electrolítico se ve disminuida, lo que explicaría la mayor incidencia de trastornos hidroelectrolíticos en los ancianos hospitalizados (Salech, Jara y Michea, 2011, p.20).

Como los describen Viljoen y Sinclair (2011), el adulto, a partir de la tercera década de vida, inicia un cambio en relación con su constitución corporal, ya que se observa una disminución sostenida de la masa muscular, fenómeno conocido como *sarcopenia*. La sarcopenia muestra ser un factor contribuyente al desarrollo de resistencia a la insulina,

probablemente en relación con la menor masa muscular y a la disfunción mitocondrial de las fibras remanentes (p. 616).

Se observa, también, un aumento progresivo de la proporción del peso corporal compuesto por grasa, siendo especialmente llamativo el aumento de grasa visceral. El tejido adiposo ha demostrado ser muy activo, productor de mediadores pro-inflamatorios, tales como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-6, y de adipokinas como leptina y adiponectina, entre otras, que median en el metabolismo de la glucosa. Además, el tejido adiposo visceral participa en la producción de mediadores inflamatorios importantes, involucrados en el desarrollo de resistencia a la insulina (Salech et al., 2011, p.26) .

Se describe también un rol en la senescencia de las células  $\beta$  como parte del proceso que lleva a la disminución de la producción de insulina. Así comentan Salech et al. (2011), donde se sabe que tienen un potencial replicativo durante la vida adulta, el cual disminuye en forma progresiva con la edad. Esta disminución del potencial replicativo, conocida como senescencia celular, junto con un aumento de la apoptosis, participarían de la disminución de la masa de las células  $\beta$ , el cual es un mecanismo importante de la falla en la producción de insulina (p. 26).

Los adultos mayores tienen una respuesta de contra regulación del metabolismo de la glucosa disminuida, que se evidencia como menor respuesta al glucagón y hormona del crecimiento frente a la hipoglucemia. En esta condición, y asociado con las alteraciones cognitivas y motoras de la edad, hace a esta población del adulto mayor representar un mayor riesgo de hipoglucemia y sus graves efectos secundarios (Salech, Jara y Michea, 2011, p.26).

Por otra parte, Almanza *et al.* (2017) destacan que en los adultos mayores se presenta la tendencia a perder peso corporal conforme avanza la edad, y esto se encuentra relacionado con la disminución del vaciamiento gástrico y con la motilidad intestinal disminuida, llevando a una menor ingesta de alimentos, a la desnutrición y a un elevado riesgo de presentar eventos de hipoglucemia (p.98).

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El siguiente capítulo muestra el desarrollo de las conclusiones que se obtuvieron tras la revisión bibliográfica del tema seleccionado. Posterior a esto, se presenta una serie de recomendaciones importantes a tomar en cuenta para los profesionales en el área de la salud.

### Conclusiones

Se debe cuidar la salud a lo largo de la vida, tener buenos hábitos alimenticios y dejar de ser sedentarios, para disminuir algunas enfermedades que se pueden evitar, o por lo menos retrasar su aparición, enfermedades crónicas y no transmisibles, como las cardiopatías, la diabetes, los accidentes cerebro-vasculares y el cáncer.

Estas enfermedades crónicas no transmisibles deben de ser detectadas y tratadas a tiempo, con la finalidad de disminuir sus consecuencias, ya que quienes padezcan de una enfermedad en etapa avanzada, es muy probable que necesiten de apoyo y cuidado familiar permanente.

### **En cuanto a la capacidad de la gliclazida y glimepirida para producir hipoglucemias en adultos mayores:**

En el estudio in vitro a nivel bioinformático, se logró encontrar que no hubo diferencias marcadas en la secreción de insulina entre la glibenclamida, glimepirida y gliclazida. Además, comparando únicamente la glimepirida y la gliclazida a través de concentraciones, no fueron observadas diferencias en la red genética. Sin embargo, la gliclazida, después de 24 horas de expuesta, no presenta cambios en los genes, a diferencia de la glimepirida.

Se encontró que, en ratones, la combinación de glimepirida más el péptido similar al glucagón, estimuló marcadamente la exocitosis de gránulos de insulina. Además, destaca el papel de señalización Epac2A/Rap1, en la interacción entre la incretina y la sulfonilurea en la secreción de insulina, lo cual encuentra que el aumento de la secreción de insulina es dependiente de la estructura de la sulfonilurea.

El grupo de fármacos, pertenecientes a las sulfonilureas, tienen en común la hipoglucemia como un efecto adverso; sin embargo, cada fármaco dentro de este grupo tiene riesgo relativo diferente de causar hipoglucemia. Esto podría estar relacionado con la afinidad de las sulfonilureas con su receptor en las células beta, y con la habilidad para activar el receptor.

En pacientes adultos mayores hospitalizados, que presentaron episodios de hipoglucemias, se presentó mayor incidencia con los tratados con glimepirida que con gliclazida, tomando en cuenta el porcentaje de pacientes prescritos con cada fármaco.

La gliclazida y la glimepirida están asociadas con episodios de hipoglucemia, en especial en pacientes mayores a 65 años, con una velocidad de filtrado glomerular de 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> o menos, y en aquellos pacientes que reciben insulina durante la hospitalización y tienen tratamiento con sulfonilureas, y poseen un alto riesgo de presentar hipoglucemia.

La liberación modificada de la gliclazida, con una dosis diaria, es utilizada frecuentemente en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, y administrada en muchos países de Europa, apunta a tener un bajo riesgo de hipoglucemia, comparada con otras sulfonilureas como la glimepirida, debido a su forma de liberación.

La hipoglucemia severa, debido a sulfonilureas, se considera un evento agudo dramático en pacientes con diabetes mellitus establecida, incrementando el riesgo de resultados clínicos adversos, principalmente en adultos mayores e individuos frágiles. La glimepirida se encuentra relacionada, en varios estudios, con una incidencia baja de hipoglucemia severa, destacando que en ningún caso se presentaron eventos letales.

La gliclazida presenta una incidencia relativamente más baja con respecto a la glimepirida, mostrando un porcentaje menor de eventos de hipoglucemia en estudios en adultos mayores.

**En cuanto a los factores relacionados causantes de hipoglucemias en adultos mayores:**

El factor de más presencia en los episodios de hipoglucemia es la mala alimentación, indiferentemente de su causa; cuadros virales; cuadros bacterianos; depresión, entre otros. El riesgo de depresión es bastante alto, y la depresión establecida en adultos mayores es justa modificadora del orden alimenticio, lo cual representa un factor importante en los eventos de hipoglucemia.

Otro factor asociado a hipoglucemias en adultos mayores: se consideran los fármacos hipoglucemiantes utilizados, sus dosis y sus interacciones medicamentosas, además de resaltar que, en su gran mayoría, los pacientes son prescritos por el médico general y no por un especialista.

La enfermedad renal está presente como otro factor bastante común, junto con la hepatopatía, las cuales, en conjunto, disminuyen el metabolismo y la excreción del fármaco, aumentando su efecto en el organismo e incrementando la posibilidad de producir cuadros de hipoglucemia.

Se encontró una gran cantidad de pacientes hospitalizados, con cuadros de hipoglucemia relacionados con deshidratación, debidos a diferentes causas.

Además, los problemas sociales, dependencia funcional y deterioro cognitivo, también influyen de manera importante en la aparición de este problema en esta población tan sensible.

El factor ambiental juega un papel relevante, ya que en la estación fría se presentaron más casos de hipoglucemia en adultos mayores, relacionados secundariamente con la falta de apetito por cuadros virales, como la influenza y norovirus.

**En cuanto a los cambios fisiológicos relacionados con la edad, causantes de hipoglucemias en adultos mayores:**

Esta enfermedad metabólica afecta al sistema renal; por tanto, en presencia de enfermedad renal crónica, se debe considerar un manejo individualizado con base en las patologías relacionadas, estado nutricional, fragilidad, problemas sociales, entre otros. Así mismo, es importante el estricto control sobre la velocidad de filtración glomerular, el cual conlleva al tratamiento más indicado.

En la enfermedad hepática avanzada, o en la enfermedad renal avanzada, los hipoglucemiantes orales están contraindicados, o deben ser utilizados con precaución. Por tanto, una alteración del metabolismo de estos fármacos nos conlleva a eventos de hipoglucemia. También la diabetes y la enfermedad renal crónica están presentes y coexisten en pacientes adultos mayores; por lo tanto, una disminuida función renal resulta en acumulación de drogas o sus metabolitos con un incremento de riesgo en el desarrollo de efectos secundarios.

Se establece que un alto porcentaje de pacientes, que presentan dependencia funcional, evidencian la influencia del deterioro de las funciones vitales del organismo, como una propuesta para desarrollar hipoglucemia. La dificultad para tragar el medicamento, la necesidad o asistencia para hacerlo o hasta dificultad de ingerirlo, presentan obstáculos para el paciente diabético.

La sarcopenia está relacionada como factor contribuyente a la resistencia a la insulina; por lo tanto, se deben evitar dietas muy restrictivas que aumenten el riesgo de hipoglucemia y empeoren la sarcopenia y/o el déficit nutricional, condiciones que se asocian al mayor deterioro funcional y riesgo de caídas.

La disminución del peso corporal, relacionada con la disminución del vaciamiento gástrico y la motilidad intestinal disminuida, representa un factor importante, tanto para incrementar la resistencia a la insulina como para producir un evento de hipoglucemia.

La hipertensión arterial se encontró relacionada como comorbilidad; sin embargo, a pesar de no ser un factor para desarrollar hipoglucemia, viene a presentar un factor de riesgo en el desarrollo de complicaciones importantes cardiovasculares y cerebro vasculares para los adultos mayores. Dentro de las lesiones cardiovasculares se encuentra, especialmente, el incremento de riesgo de arritmia ventricular; por tanto, se pueden agregar otros mecanismos fisiopatológicos que complican la relación de hipoglucemia y muerte.

### **Recomendaciones**

Las recomendaciones de este trabajo de investigación van dirigidas a diferentes personas y entidades que están involucradas con el uso de hipoglucemiantes orales; entre ellas encontramos:

#### **1. Caja Costarricense del Seguro Social**

✓ Seguir manteniendo, entre sus fármacos hipoglucemiantes, la gliclazida para pacientes adultos mayores, la cual fue ingresada al sistema desde hace pocos meses, para disminuir eventos de hipoglucemia en esta población.

✓ Crear un programa educativo de asesoría y actualización permanente para los pacientes diabéticos, tanto adultos jóvenes como adultos mayores, en materia relativa a la prevención y a la atención de la diabetes mellitus y sus complicaciones.

✓ Brindar a los pacientes diabéticos, y sus acompañantes, una breve capacitación sobre la atención y reconocimiento de un evento de hipoglucemia.

✓ Promover de forma masiva la importancia de la realización de ejercicio, así como una buena nutrición durante la etapa del adulto joven, con el fin de disminuir, a futuro, los casos de enfermedades crónicas, como la diabetes mellitus.

✓ Incentivar y educar sobre el uso de glucómetros a los pacientes de difícil control glucémico, con la finalidad de evitar eventos de hipoglucemia.

✓ Brindarle, a las pacientes, tarjetas para control glucémico, para que ellos estén en la obligación de darle un seguimiento más adecuado a la enfermedad.

✓ Realizar, con más frecuencia, los exámenes de laboratorio de glicemia y de hemoglobina glicosilada, con la finalidad de tratar tempranamente la diabetes mellitus y evitar complicaciones.

## **2. Médicos**

✓ Tener un criterio profesional en cada tratamiento brindado a los pacientes para individualizar, de forma más profunda, a los pacientes diabéticos, en relación con comorbilidades presentes que puedan generar episodios de hipoglucemias en adultos mayores.

✓ Llevar un control más oportuno acerca de la función renal y la función hepática de los pacientes adultos mayores, para evitar mayores complicaciones.

✓ En el servicio de emergencia, llevar a cabo una farmacovigilancia cumplida, con el propósito de documentar los eventos de hipoglucemias, sus posibles causas y su relación con los fármacos.

## **3. Pacientes adultos mayores**

✓ Visitar a su médico de forma constante, para mantenerlo informado sobre cualquier cambio de salud, síntomas que ha detectado durante su tratamiento, con el propósito de disminuir y controlar los efectos adversos.

✓ Adquirir un equipo de control de glicemia, para monitorear, desde su casa, los niveles de glucosa, los cuales son indicadores de su estado de salud.

✓ Consultar a su médico, para que le recomiende cuál tipo de ejercicio físico es el más adecuado, dependiendo de su estado de salud.

- ✓ Mantener una dieta balanceada y saludable, de ser posible supervisada por el nutricionista.
- ✓ Participar en actividades sociales, incorporándose como personal voluntario, transmitiendo su experiencia y conocimiento, aumentando su relación en la comunidad.

#### **4. Cuidadores de pacientes adultos mayores**

- ✓ Tener un buen control sobre los medicamentos que el paciente ingiere, con el fin de evitar una sobredosis, la cual lo puede llevar a una hipoglucemia.
- ✓ Mantener informado al médico sobre cambios de salud, en el paciente adulto mayor, con el objetivo de manejar, de la mejor forma, las enfermedades agudas transitorias que pueden llevar a tener ciertas complicaciones en el adulto mayor.
- ✓ Informarse sobre los posibles efectos adversos de los medicamentos, así como reconocer la presencia de los síntomas y signos de una hipoglucemia, para su debido tratamiento.

#### **5. Recomendaciones para futuras investigaciones**

- ✓ Investigar sobre la factibilidad de elaborar una solución de dextrosa de concentración ideal para uso rectal, para ser utilizada en aquellos pacientes más propensos a hipoglucemias severas, y lograr revertir la hipoglucemia de forma más expedita, y evitar mayores complicaciones.
- ✓ Investigar sobre la necesidad que tiene la Cruz Roja Costarricense, en la modificación de la ley con respecto al uso de glucómetros, ya que actualmente se pueden vender y utilizar de forma libre por cualquier persona, más no pueden ser utilizados por personal de la Cruz Roja, inclusive con capacitaciones en Asistente en Primeros Auxilios y Asistentes de Emergencias Médicas, cuyos miembros son más de 6000 voluntarios a nivel nacional.
- ✓ Investigar sobre la efectividad y el uso de glucómetros no invasivos.

## Referencias

- Acosta, Y., Gómez, M., Venero, M., Hernández, O. y Del Busto, J. (2013). Comportamiento clínico epidemiológico de la diabetes mellitus en el anciano. *Revista de Ciencias Médicas*, 17 (3), 92-101.
- Almanza, O., Chia, E., Dela Cruz, A., Tello, T. y Ortiz, P. (2017). Frecuencia de factores asociados a hipoglucemia en el adulto mayor diabético admitido en el servicio de emergencia de un hospital nacional. *Revista Médica Herediana*, 28, 93-100.
- Alonso, M. (2014). Tratamiento del anciano con diabetes. *Revista Semergen* 4 (1), 10-16.
- Alvarado, A. y Salazar, A. (2014). Análisis del concepto de envejecimiento, *Revista Scielo*, Vol. (25), p. 57-62.
- Álvarez, L. (2015). Síndrome de caídas en el adulto mayor. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 71(617), 807-810.
- Alpizar, C. y Rojas, L. (2017). Comportamiento de la Diabetes en Costa Rica. *Horizonte Sanitario*, 16 (3). 211-220.
- Ávila, F. y Montana, M. (2010). Hipoglucemia en el anciano con diabetes mellitus. *Revista de investigación clínica*, Vol. (62), pp. 366-374.
- Ampudia, F. y Perelló, E. (2016). Tratamiento de la diabetes mellitus (II). Hipoglucemiantes no insulínicos. *Revista Medicina*, Vol. (18), pp. 1013-1025.
- Barrios, C., Bueno, E., Benítez, A. y Alsina, S. (2017). Asociación entre hipoglucemia y morbi-mortalidad en pacientes hospitalizados con diabetes tipo 2. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*. 15 (3), 13-18.

- Bautista, L. y Zambrano, G. (2015). La calidad de vida percibida en pacientes diabéticos tipo 2. *Investigación Enfermería Imagen Desarrollo*. 17(1). 131-148.
- Bo, S., Castiglione, A., Ghigo, E., Gentile, L., Durazzo, M., Cavallo, P. y Ciccone, G. (2013). Mortality outcomes of different sulphonylurea drugs: the results of a 14-year study of type 2 diabetic patients. *European Journal of Endocrinology*. 169, 117–126
- Brunton, L., Chabner, B. y Knollmann, B. (2018). Goodman y Gilman: Las Bases Farmacológicas de la terapéutica, México: Ciudad de México. Editorial McGraw-Hill Interamericana Editores.
- Busko, M. (2017). Sulfonylureas for diabetes still have a role; cost a big factor. *Medscape Medical News*.
- Chacón, M. y Hernández, J. (2018). Gastroenterología, tercera edición, Nueva York: Editorial McGraw-Hill, p. 736.
- Chen, C. (2014). Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: qué sigue como agente de segunda línea después de metformina? *Actualización Médica Periódica*, 160, 9-14.
- Clemens, K., Shariff, S., Liu, K., Hramiac, I., Mahon, J., Mc Artur, E. y Garg, A. (2015). Trends in Antihyperglycemic Medication prescriptions and hypoglycemia in older adults: 2002-2013. *Revista Plos One* 10, (9), 1-13.
- Cubero, C. y Rojas, L. (2017). Comportamiento de la diabetes en Costa Rica. *Revista Horizonte Sanitario*, Vol. (16), pp. 211-220.
- Crespo, C., Brosa, M., Soria, A., López, J., López, N. y Soria, B. (2013). Costes Directos de la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España. *Avances en diabetología*, Vol. 29 (6), pp. 161-196.

- Cydulka, R., Fitch, M., Joing, S., Wang, V., Cline, D. y Ma, J. (2018). Manual de Medicina de Emergencias México, Distrito Federal: Editorial McGraw-Hill, Interamericana Editores.
- Dávila, S., García, N. y Saavedra, K. (2013). Adherencia al tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en adultos mayores: Variables asociadas. Tesis de Licenciatura. Perú: Universidad Nacional de la Amazonia Peruana, p. 3.
- De la Paz, K., Proenza, L., Gallardo, Y., Fernández, S. y Mompié, A. (2012). Factores de Riesgo en adultos mayores con diabetes mellitus. *Revista Medisan*, 16 (4). 489-497.
- Deusenberry, C., Coley, K., Korytkowski, M. y Donihi, A. (2012). Hypoglycemia in hospitalized patients treated with sulfonylureas. *Pharmatherapy* 32 (7), 613-617.
- Dorantes, A., Martínez, C. y Ulloa A. *Endocrinología Clínica de Dorantes y Martínez*, México D.F.:Editorial El manual moderno. Quinta edición, p. 961.
- Federación Internacional de Diabetes (2015). Atlas de la Diabetes de la FID. Sétima edición, 1-144.
- Fernández, J. Ariznavarreta C., Cachofeiro, V., Cardinali D., Escrich, G., Pable, L.V, Teruel, F., Romero. M., Pardo, M. y Menéndez, T. (2010), *Fisiología Humana*. México: Editorial McGraw-Hill. 725.
- Funnell, M. (2016). Bajo nivel de glucosa en la sangre (hipoglucemia). National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Universidad de Michigan. Recuperado de <https://www.niddk.nih.gov>

- Gallwitz, B., Rosentock, J., Rauch, T., Bhattacharya, S., Patel, S., Von Eynatten, M., Dugi, K. y Juergen, H. (2012). 2 year efficacy and safety of linagliptina compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformina. *Dallas diabetic and endocrine center*, 12, 1-9.
- García, C. (2013). Enfermedades endocrinas en el adulto mayor. *Revista médica clínica Condes*. 24 (5), 866-873.
- Geisen, K., Vegh, A., Krause E. y Papp, J. (1996). Cardiovascular Effects of Conventional Sulfonylureas and Glimepiride. *Horm. Metab. Res.* 28 (1), 496-507.
- Gil, L., Sil, M., Dominguez, E., Torres, L. y Medina, J. (2013). GuíaPrácticaClínica Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. *Revista Médica Instituto Mexicano Seguro Social*, 51 (1), 4-19.
- González, A. (7 de noviembre del 2014). Más de 218000 personas sufren de diabetes en Costa Rica. *La Nación*. Recuperado de <https://www.nacion.com/>
- Hashimoto, T., Morita, A., Hashimoto, Y., Yagami, F., Sakamoto, K., Owada, M., Sugawara, T. y Kawamura, M. (2013). Seasonal variation of severe hypoglycemia in hospitalized patients 60 years of age or older presenting to an emergency center hospital between 2004 and 2010. *Revista Internal medicine*, Vol. 52, 2721-2726.
- Iglesias, P., Heras, M. y Díez, J. (2014). Diabetes mellitus y enfermedad renal en el anciano. *Revista Nefrología*, 34 (3), 285-292.
- Islas, S. y Revilla, M. (2013). Diabetes mellitus: actualizaciones, México, D.F.: Editorial Alfil, S. A.403.
- Jácome, A., (2017). Historia de los receptores. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo*. 4 (3), 47-50.

- Kane, R., Ouslander, J., Resnick, B. y Malone, M. (2018). Principios de Geriatria Clínica, México: Editorial McGraw-Hill Interamericana Editores, Octava edición, 592.
- Kannan, Arshad yKumar, S. (2011). A study on drug utilization of oral hypoglycemicagents in type-2 diabetic patients.*Asian J Pharmaceutical and Clinical Research* 4(1), 60-64.
- Katzung, B. y Trevor, A. (2016). Farmacología Básica y Clínica. México, Distrito Federal: Editorial McGraw-Hill Interamericana Editores.
- Khalangot, M., Tronko, M., Kravchenko, V. y Kovtun, V., (2009). Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risks: Data from large Ukrainian observational study. *Elsevier diabetes research and clinical practice* 86 (1), 247–253.
- Lee, Y., Lee, C., Choe, E., Lee, B., Ahn, B., Cha, B., Lee, H., Balkau, B. y Kang, E. (2015).Comparing kidney outcomes in type 2 diabetes treated with different sulphonylureas in real-life clinical practice. *Diabetes y Metabolismo. Elsevier Masson*. 1-8.
- Leiter, L., Shestakova, M. y Satman, I. (2018). Effectiveness of gliclazide MR 60 mg in the management of type 2 diabetes: analyses from the EASYDia trial. *Diabetology and metabolic Syndrome*, 10, 1-8.
- Llinás, R., Alvis, L. y Mendoza, L. (2017). Evaluación de la prescripción de glibenclamida en diabéticos tipo 2. *Revista de la salud UIS*, vol. 49 (1), 9-15.
- Magnusson, N., Dyrskjøt, L., Grimm, D., Wehland, M.,Pietsch, J. yRungby, J., (2012). Gene Networks Modified by Sulphonylureas in Beta Cells: A Pathway-based Analysis of Insulin Secretion and Cell Death. *Revista Basic y Clinical Pharmacology & Toxicology*. 1-8l.

- Mantovani, A., Grani, G., Chioma, L., Vancieri, G., Giordani, I., Rendina, R., Rinaldi, M. y Andreadi, A. (2016). Severe Hypoglycemia in patients with known diabetes requiring emergency department care: A report from an Italian multicenter. *Journal of clinical and translational endocrinology*. 5, 46-52.
- Manzarbeitia, J. y Rodriguez, L. (2012). Hipoglucemia en ancianos con diabetes. *Revista Medicina Clínica*, 139 (12), 547-552.
- Mehta, R., Del Moral, M. y Aguilar, C. (2010). Epidemiología de la diabetes en el anciano. *Revista Investigación clínica*. 62 (4), 305-311.
- Méndez, M. (2018). *Gastroenterología*, México, Ciudad de México: Editorial McGraw-Hill Interamericana Editores.
- Navarro, J. y Chen, C. (2018). Actualización del efecto de los antihiperlipemiantes en la función renal en diabetes *mellitus* tipo 2. *Acta Médica Costarricense*, 60 (2), 6-14.
- Navarro, J. (2017). Las sulfonilureas en las guías de práctica clínica sobre el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2. *Diabetes Práctica*, Vol. (8), 1-5.
- Olvera, C., Leo, G. y Hernández, H. (2008). Páncreas y células beta; Mecanismos de diferenciación, morfogénesis y especificación celular endócrina. Laboratorio de Neurobiología y Bioingeniería celular, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro, Vol. (65), 306-324.
- Papadakis, M., Mc Phee, S. y Rabow, M. (2017). *Diagnóstico clínico y tratamiento*, Mexico, Ciudad de Mexico: Editorial McGraw-Hill Interamericana Editores. Quinta edición.

- Peralta, M., Valdivia, F., Hernández, M., Medina, G., Cordero, M., Zúñiga, J., Cruz, A., Aguilar, I. y Ávalos, A. (2013). Guía práctica clínica Prescripción farmacológica en el adulto mayor. *Revista médica Instituto Mexicano de Seguro Social*. 51(2), 228-239.
- Pérez, A. y Berenguer, M. (2015). Algunas consideraciones sobre la diabetes mellitus y su control en el nivel primario de salud. *Medisan*. 19 (3), 374-389.
- Pilemann, S., Thorsteinsson, B., Snorgaard, O., Zander, M., Vestergaard, H. y Roder M. (2015). Severe hypoglycaemia during treatment with sulphonylureas in patients with type 2 diabetes in the capital region of Denmark. *Diabetes Research and clinical practice*. 1-6.
- Pineda, C. (2008). Síndrome metabólico: definición, historia, criterio. *Revista Colombiana Médica*, 39 (1), 96-106.
- Salaverría de Sanz, N., Palmucci, G., Suniaga de Daza, M. y Velásquez, E. (2012). Tratamiento con antihiperglucemiantes orales: clasificación, propiedades, combinaciones, indicaciones, contraindicaciones y eventos adversos. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*. 10 (1), 58-64.
- Sánchez, M., Fernández, A. y Merino, C. (2010). El Paciente Geriátrico en Urgencias. *Revista Scielo*, vol. (33), pp. 163-170.
- Salech, P., Jara, R., Michae, A. (2012). Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento. *Revista Médica clínica Condes*, 23 (1), 19-29.
- Sato, D., Sato, Y., Masuda, S. y Kimura, H. (2013). Effects of a Sitagliptin Safety Alert on Prescription Behavior for Oral Antihyperglycaemic Drugs: A Propensity Score-Matched Study of Prescription Receipt Data in Japan. *Drug Saf* 36, 605–615.

- Serra, M. (2012). Antidiabéticos orales y riesgo cardiovascular. *Revista Uruguaya de Cardiología*, 27 (2), 162-171.
- Solís, M. (2015). Urge prevenir y mantener bajo control la diabetes. Blog Caja Costarricense de Seguro Social. Recuperado de <https://www.ccss.sa.cr>
- Solís, M. (2017). CCSS propone cambios en alimentación de ticos para enfrentar padecimientos crónicos. Blog Caja Costarricense de Seguro Social. Recuperado de <https://www.ccss.sa.cr>
- Takahashi, H., Shibasaki, T., Hyund, J., Hidaka, S., Takahashi, T., Ono, A., Kyu, D., Seino, S., Role of Epac2A/Rap1 signaling in *interplay between incretine and sulfonilureas in insuline secretion*.1-10.
- Tamez, H. (2014). Eficacia y seguridad de glimepirida frente a sitagliptina en el tratamiento inicial de la diabetes mellitus tipo 2. *Revista Médica Instituto Mexicano de Seguro Social*. 53(2), 142-148.
- Van Dijk, P., Bouma, A., Landman, G., Groenier, K., Bilo, H., Kleefstra, N. y Van Hateren K. (2016). Hypoglycemia in frail elderly patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonilursea: the result of continuous glucose monitoring. *Journal of diabetes science and technology sociedad*, 1-2.
- Vargas, M. (2009). Muerte súbita de origen neuropatológico. *Medicina Legal de Costa Rica*, 26 (1), 35-51.
- Villena, J. (2016). Epidemiología de la diabetes en el Perú. *Revista Diagnóstico*, 55 (4), 173-181.

## Apéndices