

IV jornada y taller nacional científico de residentes y profesionales de la salud. Policlínico Docente Cristóbal Labra
| Del 5 al 31 de mayo de 2025 | Virtual



CENCOMED (Actas del Congreso), jorcienciapdc12025, (mayo 2025) ISSN 2415-0282

“Diabetes Mellitus: La Epidemia Silenciosa del Siglo XXI”

Autor: Juan Francisco Torréns Ricardo¹ **ORCID iD** <https://orcid.org/0009-0003-9201-6527>

Tutor: Dr. Luis Vivas Bambino². **ORCID iD** <https://orcid.org/0000-0003-3834-1882>

¹Estudiante 1er Año de la Carrera de Medicina. Reserva científica. Facultad de Ciencias Médicas Victoria de Giron

²Doctor en Medicina. Especialista en I y II grado en Medicina General Integral. Profesor auxiliar. Investigador.

Resumen

Se realizó una revisión bibliográfica de 14 fuentes con el objetivo de describir el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus y sus complicaciones. El tratamiento inicial recomendado es la Metformina, por su eficacia, seguridad y bajo costo. En caso de inadecuado control glucémico, se incorporan otros fármacos como inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP4), agonistas del receptor GLP-1, sulfonilureas, meglitinidas y tiazolidinedionas. Si la terapia oral resulta insuficiente, se indica insulina. Las complicaciones se clasifican en macrovasculares (enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular), microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía) y mixtas, todas con consecuencias significativas para la salud del paciente.

Palabras clave: Diabetes mellitus, tratamiento farmacológico, complicaciones.

Introducción

La diabetes era ya conocida antes de la era cristiana. En el manuscrito descubierto por Ebers en Egipto, en el siglo XV AC, se describen síntomas que parecen corresponder a la Diabetes.

ARETEO DE CAPADOCIA, un médico griego que posiblemente estudió en Alejandría y residente en Roma describe las enfermedades clásicas como la tuberculosis, la difteria y la epilepsia; para él la Diabetes es una enfermedad fría y húmeda en la que la carne y los músculos se funden para convertirse en orina. Fue él quien le dió el nombre de Diabetes que en griego significa Sifón, refiriéndose el síntoma más llamativo por la exagerada emisión de orina.

Tras un largo intervalo fue Tomás Willis quien, en 1679, hizo una descripción magistral de la diabetes, quedando desde entonces reconocida por su sintomatología como entidad clínica. Fue él quien, refiriéndose al sabor dulce de la orina, le dio el nombre de diabetes mellitus (sabor a miel).¹

RENACIMIENTO Y SIGLO XVI

A partir del siglo XVI comienza a sucederse descubrimientos médicos, principalmente en Europa.

Paracelso (1491-1541) escribió que la orina de los diabéticos contenía una sustancia anormal que quedaba como residuo de color blanco al evaporar la orina, creyendo que se trataba de sal y atribuyendo la diabetes a una deposición de ésta sobre los riñones causando la poliuria y la sed de estos enfermos. ¹

SIGLO XVI

John Rollo publicó sus observaciones sobre dos casos diabéticos describiendo muchos de los síntomas y olor a acetona (que confundió con olor a manzana) y proponiendo una dieta pobre en hidratos de carbono y rica en carne, con complementos a base de antimonio, opio y digital. Con esta dieta anorética Rollo observó que se reducía el azúcar en la sangre y consiguió una mejora de la sintomatología en algunos casos.

SIGLO XIX

En la segunda mitad del siglo XIX el gran clínico francés Bouchardat señaló la importancia de la obesidad y de la vida sedentaria en el origen de la diabetes y marco las normas para el tratamiento dietético, basándolo en la restricción de los glúcidos y en el bajo valor calórico de la dieta.

Por otra parte, ya en 1869 un joven médico berlinés, Paul Langerhans mientras trabajaba en su tesis doctoral, había observado unos racimos de células pancreáticas bien diferenciadas de las demás y que podían ser separadas de los tejidos de los alrededores. Langerhans, que entonces tenía 22 años, se limitó a describir estas células sin entrar a tratar de averiguar cuál era su función.

Hubo que esperar hasta 1893, fecha en la que un médico belga, Edouard Laguesse, sugirió que estos racimos de células, que él había llamado, "islotos de Langerhans" constituían la parte exocrina del páncreas. Sus ideas fueron continuadas por Jean de Meyer quien denominó "insulina" a la sustancia procedente de los islotos(en latín islote se denomina "insulia") que debía poseer una actividad hipoglucemiante pero que todavía era hipotética.

La búsqueda de la presunta hormona producida, por las células descritas en el páncreas, en 1869, por Langerhans, se inició de inmediato.

Hedon, Gley, Laguesse y Sabolev estuvieron muy cerca del ansiado triunfo, pero éste correspondió, en 1921, a los jóvenes canadienses Banting y Best, quienes consiguieron aislar la insulina y demostrar su efecto hipoglucemiante. Este descubrimiento significó una de las más grandes conquistas médicas del siglo XX, porque transformó el porvenir y la vida de los diabéticos y abrió amplios horizontes en el campo experimental y biológico para el estudio de la diabetes y del metabolismo de los glúcidos.¹

Una de las mayores figuras fue el fisiólogo francés Claude Bernard (1813-1878) que realizó importantes descubrimientos incluyendo la observación de que el azúcar que aparece en la orina de los diabéticos había estado almacenado en el hígado en forma de glucógeno.

Las funciones del páncreas como glándula capaz de reducir los niveles de glucosa en sangre comenzaron a aclararse en la segunda mitad del siglo XIX. En 1889, Oskar Minkowski y Josef von Mering, tratando de averiguar si el páncreas era necesario para la vida, pancreatizaron un perro. Después de la operación ambos investigadores observaron que el perro mostraba todos los síntomas de una severa diabetes, con poliuria, sed insaciable e hiperfagia. Minkowski observó, asimismo, hiperglucemia y glucosuria. De esta manera quedó demostrado que el páncreas era necesario para regular los niveles de glucosa y estimuló a muchos investigadores a tratar de aislar del páncreas un principio activo como un posible tratamiento de la enfermedad.

En los últimos años del siglo XIX y los primeros del XX, se realizaron grandes esfuerzos para aislar la insulina. Uno de los primeros investigadores en obtener resultados fue el alemán Georg Zuleger quién obtuvo una serie de extractos pancreáticos que eran capaces de reducir los síntomas de diabetes en un perro previamente pancreatizado.

La insulina fue descubierta en el verano 1921 por Sir Frederick Grant Banting como consecuencia de una serie de experimentos realizados en la cátedra del Prof. Jhon J.R. MacLeod, profesor de fisiología de la Universidad de Toronto.

Banting había mostrado ya mucho interés por la diabetes y había seguido de cerca los trabajos de Sahfer y otros, quienes habían observado que la diabetes estaba ocasionada por la carencia de una proteína originada en las células de los islotes de Langerhans y que habían denominado insulina.

Banting consiguió convencer a MacLeod para que, durante las vacaciones de éste le asignara un ayudante y le permitiera utilizar sus laboratorios. Charles Best, estudiante de Química fue el encargado de aislar la presunta proteína. En tan solo 9 semanas, luchando contra reloj, Banting y Best ligaron el conducto pancreático de varios perros y obtuvieron un extracto de páncreas libre de tripsina. Después, provocaron una diabetes experimental en otros perros, y, una vez desarrollada la enfermedad, comprobaron que la administración del extracto de páncreas de los primeros reducía o anulaba la glucosuria de los segundos. Habían descubierto la insulina. ¹

Existe un vertiginoso aumento del número de personas con diabetes a escala internacional, en los inicios del presente siglo XXI, las cifras eran aproximadamente de 150 millones de personas diabéticas: una verdadera pandemia. Además, según la Federación Internacional de Diabetes, aproximadamente 537 millones de personas en el mundo viven con diabetes tipo 2. Según la OMS, la diabetes tipo 2 es una de las principales causas de muerte y discapacidad en las Américas; se estima que 83 millones de personas en este continente viven con esta patología.²⁻

3

Se estima que cerca de 4 millones de muertes al año están relacionadas directamente con esta afección (lo que equivale a una de cada 20 muertes, 8 700 muertes cada día y 6 cada minuto). Por esas razones, ocupa la cuarta causa de muerte en todo el universo 7,8.²

Se considera que la mitad de personas portadoras de diabetes están sin diagnosticar, sobre todo en el caso de la del tipo 2. La mitad de los diabéticos del mundo viven en China, India, EEUU, Brasil e Indonesia. Las prevalencias más elevadas estuvieron en China y en la India con 24,4 y 15,3 %, respectivamente.

En la región de las Américas, la prevalencia de diabetes o glucosa elevada en sangre fue de 8,3 %; en hombres, 8,5 % y en mujeres, 8,1 %;(10) en Cuba fue de 6,67 %; en hombres, 5,56 % y en mujeres, 7,77 %.

La Federación Internacional de Diabetes (FID) planteó que la diabetes en el mundo se incrementará para 2045, en más de 51 % en relación con 2019 y aumentará de 463 millones a 700 millones de personas afectadas. Por regiones, en América del Sur y Central, donde sitúan a Cuba, ese incremento será en más de 55 %, de 32 a 49 millones de individuos.

El aumento de la diabetes es el reflejo del alza de los factores de riesgo (FR) asociados: sobrepeso y obesidad. La obesidad es el mayor FR para la diabetes, es fundamental para la aparición de la del tipo 2. La prevalencia de obesidad en adultos de 18 años y más a nivel global fue 13,1 %, en las Américas 28,6 % y en Cuba de 24,6 %.

La mortalidad mundial por diabetes, exhibió una tasa de 21,4 por 100 000 habitantes. En la región de América fue 32,9 por 100 000 habitantes, lo cual representó 5 % del total de fallecidos y dentro de estos, 39 % eran personas menores de 70 años; en Cuba fue 34,7 %. La diabetes fue la octava causa de muerte en Cuba; presentó una tasa bruta de 20,6 por 100 000 habitantes.

En Cuba, la prevalencia de diabetes en el decenio, experimentó tendencia al incremento de 4,04 % en 2010 a 6,67 % en 2019, fue más frecuente en el sexo femenino; que sobrepasó en cada año, más de dos puntos porcentuales al masculino, excepto en 2010, que estuvo solo 1,65 % mayor.

En 2019, la prevalencia de diabetes en Cuba fue de 6,67 %, por provincias se movió en el rango de 4,13 % en la provincia de Holguín, que exhibió la más baja, hasta 8,9 %, la más alta, en la provincia de Sancti Spiritus. Las cinco provincias orientales y Pinar del Río, Artemisa, Cienfuegos y Ciego de Ávila, estuvieron por debajo de la prevalencia del país, el resto de las provincias y la Isla de la Juventud, la superaron. ⁴

En el Anuario Estadístico de Salud del 2023 la provincia con una mayor prevalencia de la diabetes mellitus fue nuevamente Sancti Spiritus y la de menor prevalencia fue igualmente Holguín.⁵

En 2019, la tasa bruta de mortalidad por diabetes en Cuba fue de 20,6 por 100 000 habitantes, que fue igualada por la provincia de Ciego de Ávila, superada por las provincias de La Habana, Mayabeque, Camagüey, Las Tunas y Guantánamo y la del Municipio Especial Isla de la

Juventud, que resultó la más alta del país con 51,2. El resto de los territorios estuvieron por debajo de la tasa bruta de Cuba. La provincia con menor tasa, fue Pinar del Río con 10,6. ⁴

Por la vital importancia de lo antes expuesto hemos decidido realizar y profundizar en este trabajo de revisión bibliográfica para nuestra formación como futuros doctores, teniendo en cuenta la alta incidencia de esta enfermedad en nuestro país. Por cuanto se plantea como problema científico: ¿Cuáles son los principales tratamientos farmacológicos y las complicaciones de la diabetes mellitus?

Objetivo

Describir los exámenes complementarios el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus, así como sus complicaciones.

Desarrollo

1- Tratamiento Farmacológico

1.1 - Agentes orales

1.1.1 Sensibilizadores de insulina

- Biguanidas

El tratamiento farmacológico inicial de la Diabetes Mellitus tipo 2 consta de biguanidas, la metformina es la única biguanida disponible. Reduce la resistencia a la insulina en el hígado y disminuye la producción hepática de glucosa, además de optimizar su consumo a nivel periférico, lo que reduce los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) en un 1-2% (11-22 mmol/mol). Adicionalmente, se ha demostrado su relación con una disminución en el peso, en los riesgos cardiovasculares y la muerte en pacientes que reciben el tratamiento.⁸⁻⁹

Algunas de sus principales características son:

- Es el fármaco de elección en pacientes con sobrepeso u obesidad, no produce aumento de peso.
- Es el único antidiabético oral en el que se ha demostrado una reducción de las complicaciones macrovasculares a largo plazo.
- Nunca producen hipoglucemia en monoterapia.
- Contraindicación: embarazo, lactancia, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, alcoholismo, úlcera gastroduodenal activa, insuficiencia cardíaca, estados hipoxémicos agudos, debe suspenderse temporalmente durante cirugía mayor.
- Su efecto secundario más frecuente es la diarrea que se produce en torno al 30% de los pacientes. Otros efectos gastrointestinales son: sabor metálico, epigastralgia, náuseas, vómitos y flatulencia.
- Interfiere en la absorción de la vitamina B12.²

- Tiazolidinedionas.

Las tiazolidinedionas mejoran la sensibilidad a la insulina principalmente mediante la activación de los receptores activados por el proliferador de peroxisomas en los músculos y los adipocitos, aumentando así la captación y utilización periférica de glucosa.

1.1.2 Secretagogos de insulina

- Sulfonilureas.

Las sulfonilureas se unen a un canal de potasio sensible al ATP en la célula β , lo que da como resultado una entrada posterior de calcio intracelular y la liberación de insulina. Son eficaces tanto como monoterapia como en combinación con otros agentes que tienen diferentes mecanismos de acción. El efecto en la reducción de la HbA1c es de aproximadamente 1 – 2% (11 – 22 mmol/mol) como monoterapia. Las sulfonilureas se han considerado una terapia de primera línea en personas mayores delgadas con diabetes y un análisis comparativo previo de eficacia y seguridad sugirió posibles ventajas de su uso como monoterapia; sin embargo, un porcentaje significativo de personas (hasta un 10% por año) pierde el control glucémico con el tiempo.

- Meglitinidas.

Las meglitinidas tienen un perfil de unión a las células β distintivo y estimulan la secreción de insulina de las células β mediante un mecanismo similar al de las sulfonilureas. Su inicio rápido y su duración de acción muy corta son las posibles ventajas de estos fármacos, que conducen a una menor frecuencia de eventos hipoglucémicos en comparación con las sulfonilureas convencionales. Estos agentes pueden reducir la HbA1c entre un 1 y un 2 % (11-22 mmol/mol).

1.1.3 Inhibidores de la glucosidasa

El miglitol y la acarbosa reducen las variaciones de glucosa posprandial al afectar la descomposición y limitar la absorción de carbohidratos en el intestino. Su efecto general sobre los niveles de HbA1c es una reducción modesta de 0,5 a 1 % (5,5 a 11 mmol/mol).

1.1.4 Agonistas de la dopamina

La bromocriptina de liberación rápida es un agonista del receptor de dopamina D2 que tiene un inicio de acción rápido y se considera un agente adyuvante en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Como no se asocia con hipoglucemia o aumento de peso, es útil en personas obesas que no

toleran otros agentes o que solo necesitan una reducción mínima en el nivel de HbA1c [0,5% (5,5 mmol/mol)] para alcanzar su objetivo. Se ha informado sobre la eficacia y la seguridad cardiovascular de la bromocriptina de liberación rápida cuando se agrega a sulfonilureas, metformina o tiazolidinedionas, y se han propuesto posibles beneficios cardioprotectores. La bromocriptina de liberación rápida debe tomarse una vez al día con alimentos, para reducir los efectos secundarios gastrointestinales, pero aún persisten preocupaciones sobre la posible fatiga, mareos y dolores de cabeza.

1.1.5 Secuestradores de ácidos biliares

El colesevelam es un secuestrante de ácidos biliares que se utiliza principalmente para el tratamiento de la dislipidemia. También puede mejorar el control glucémico [reducción de la HbA1c de ~ 0,5 % (5,5 mmol/mol)] en personas con diabetes tipo 2 cuando se utiliza como complemento de la dieta y el ejercicio o en terapia combinada con metformina.⁹

1.1.6 Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) actúan sobre la enzima que degrada el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) nativo, aumentando los niveles de esta incretina, lo que reduce la secreción de glucagón y aumenta la liberación de insulina de manera dependiente de la glucosa. Varios estudios han demostrado que estos agentes mejoran el control glucémico [reducción de la HbA1c de 0,5-0,8% (5,5-8,8 mmol/mol)] En otros estudios se indica que generan una disminución de HbA1c de 0,7 a 1,2% a las 24 semanas. Los estudios a más largo plazo han demostrado su efecto sostenido sobre HbA1c.⁹⁻²

Algunas otras características son:

- Su efecto sobre el peso corporal es neutro o favorable al bajar 2 a 3 kg.²
- El uso de estos debe evitarse en casos de padecimientos biliares o pancreáticos.¹⁰

1.1.7 Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2

Los cotransportadores SGLT2 pertenecen a una gran familia de cotransportadores responsables del transporte facilitado de diferentes solutos, ayudados por un gradiente positivo de sodio. En este grupo se pueden distinguir dos cotransportadores: SGLT1 y SGLT2.

SGLT2 es responsable de la reabsorción de glucosa del túbulo proximal de la nefrona y se encuentra casi exclusivamente en el tejido renal. SGLT2 es capaz de eliminar hasta el 97% de la glucosa de la orina primaria.

El cotransportador SGLT1, ubicado más abajo en el túbulo proximal, reabsorbe cualquier glucosa restante. Por lo tanto, en individuos sanos toda la glucosa se reabsorbe de la orina primaria filtrada porque la excreción de glucosa por los riñones da como resultado una pérdida de calorías valiosas para el cuerpo.

Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT-2) reducen la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal, aumentando su excreción en la orina y reduciendo así las concentraciones plasmáticas de glucosa [reducción de la HbA1c de 0,7-1,0 % (7,7-11 mmol/mol)]. sin afectar la sensibilidad a insulina en los tejidos periféricos ni en la secreción de esta. ⁸⁻⁹

- Enavogliflozina

La enavogliflozina es un inhibidor selectivo de SGLT2. Actualmente se encuentra en ensayos clínicos en Corea. Tiene una afinidad más de 667 veces mayor por SGLT2 que por SGLT1 y una relación dosis-efecto lineal tanto con la administración oral como intravenosa [61]. Hasta la fecha, se han realizado algunos estudios para evaluar la seguridad y eficacia de la enavogliflozina en el tratamiento de la diabetes con buenos resultados. La enavogliflozina, al igual que otros fármacos de esta clase, reduce la HbA1c, el peso corporal y la presión arterial en los pacientes.

- Janagliflozina

Janagliflozina es un inhibidor selectivo oral de SGLT2, desarrollado químicamente y patentado en China, que ha demostrado una buena eficacia y seguridad. Se observaron reducciones estadísticamente significativas en la glucosa plasmática en ayunas, el peso corporal y la presión arterial sistólica en todos estos estudios.

- Bexagliflozina

La bexagliflozina es un inhibidor novedoso y muy potente del SGLT2, con una selectividad más de 2435 veces superior para el SGLT2 que para el SGLT1. La FDA otorgó la primera aprobación

de la bexagliflozina el 20 de enero de 2023 para su uso como tratamiento complementario junto con cambios en el estilo de vida y ejercicio en la diabetes de tipo 2.

- Remogliflozina

La remogliflozina es un inhibidor de SGLT2 que se introdujo en la India en 2019 como agente antidiabético. Además, se ha descubierto que es útil para tratar la esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

- Canagliflozina

La canagliflozina es el primer inhibidor de SGLT2 aprobado en los EE. UU. Está indicado para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 en combinación con ejercicio y dieta. Se sabe que reduce el riesgo de eventos cardíacos importantes, enfermedad renal terminal y hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes de tipo 2 y enfermedad renal crónica.

- Empagliflozina

La empagliflozina es un inhibidor oral de SGLT2 que obtuvo la aprobación en los EE. UU. en 2014. Tiene la mayor selectividad para SGLT2 entre las flozinas, más de 2500 veces sobre SGLT1. Numerosos estudios han demostrado la alta eficacia de la empagliflozina para reducir la HbA1c, el peso corporal y la presión arterial sistólica.

- Dapagliflozina

La dapagliflozina fue aprobada por la EMA en 2012, lo que la convirtió en el primer inhibidor de SGLT2 en recibir la aprobación regulatoria en cualquier lugar. Su principal indicación es el tratamiento de la diabetes de tipo 2 junto con dieta y ejercicio. Se ha demostrado que la dapagliflozina reduce el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica.¹⁰

1.2 - Agentes inyectables

1.2.1 Agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón

El uso de agonistas del receptor GLP-1 produce reducciones modestas de la HbA1c [0,5-1 % (5,5-11 mmol/mol)] a través de varios mecanismos: (i) mejora de la secreción de insulina mediada por glucosa; (ii) inhibición de la liberación excesiva de glucagón; (iii) disminución de la

velocidad de vaciamiento gástrico; y (iv) disminución del apetito a través de acciones en el hipotálamo.

- Exenatida.

La exenatida se dosifica a 5 o 10 µg sc antes de las comidas. Sus principales efectos secundarios incluyen náuseas, vómitos y diarrea. La forma de acción corta se ha evaluado en personas mayores, y mostraron mejoras significativas en la HbA1c, el peso y la presión arterial en comparación con la insulina glargina.

- Liraglutida.

La liraglutida se administra en un régimen de una vez al día. Un análisis agrupado de ensayos clínicos de personas con diabetes tipo 2 tratadas con liraglutida mostró una eficacia similar en el control de la glucemia y la tolerabilidad en personas mayores y menores de 65 años.

- Lixisenatida.

La lixisenatida también se administra una vez al día. Se han publicado datos sobre la seguridad y la eficacia del control glucémico con lixisenatida como monoterapia o como terapia adicional a la metformina, y se ha informado que ambas estrategias terapéuticas tienen un efecto posprandial pronunciado y son bien toleradas.

1.2.2 Análogos de amilina

La pramlintida es un análogo sintético de la amilina humana. La pramlintida está indicada como complemento de la insulina y puede provocar hipoglucemia grave debido a su capacidad para potenciar los efectos de la insulina. Reduce los niveles de HbA1c en un 0,5-1% (5,5-11 mmol/mol) y, a diferencia de la insulina, puede provocar cierta pérdida de peso. Como desventaja, requiere dos o tres inyecciones adicionales al día y un control más frecuente de la glucosa, por lo que la adherencia puede ser un problema en las personas mayores. La pramlintida está aprobada para su uso en los EE. UU., pero es posible que no esté disponible en otros países.

1.2.3 Insulina y análogos de insulina.

La diabetes es una enfermedad progresiva con pérdida continua de la función de las células β y, como parte de la historia natural de la enfermedad, se requiere insulina cuando la dosis máxima de agentes no insulínicos no logra alcanzar el objetivo personalizado para el individuo.

9

Sus principales tipos son:

- Insulina basal: insulina NPH.
- Insulina prandial: insulina cristalina.
- Análogos basales: glargina, detemir.
- Análogos prandiales: lyspro, aspart, glulisina.

La estrategia de administración es: una dosis diaria (matutina o nocturna) (NPH o lenta), dos dosis diarias de insulina NPH (antes del desayuno y antes de comida), una dosis nocturna de insulina NPH o análogo (habitualmente cuando se asocian a fármacos orales que no logran eliminar la hiperglucemia de ayunas). Se debe tener en cuenta que su reacción adversa más importante, es la hipoglucemia.²

La insulina basal se administra inicialmente antes de acostarse y se aumenta lentamente hasta alcanzar un control seguro de la glucosa por la mañana. A menudo se utiliza en combinación con otros agentes no insulínicos.⁹

- A nivel del hígado: inhibe la producción hepática de glucosa, estimula la utilización de glucosa y la lipogénesis, inhibe la lipólisis y el catabolismo proteico.
- A nivel del tejido adiposo: estimula la captación de glucosa, la síntesis de glicerol, triglicéridos, ácidos grasos e inhibe la lipólisis.
- A nivel del musculo: estimula la captación de glucosa, la glucólisis y la glucogénesis, así como la captación de aminoácidos y la síntesis proteica.²

Se sabe que la administración oral de insulina produce una biodisponibilidad baja y un efecto terapéutico insuficiente, debido a la inestabilidad fisiológica del polipéptido atribuida a su degradación química y enzimática en el tracto gastrointestinal y a su rápida depuración sistémica. Por lo tanto, la insulina convencional debe administrarse diariamente mediante varias inyecciones subcutáneas, que provocan malestar, dolor, estrés y trauma en el paciente, lo que

da como resultado un cumplimiento limitado. Las inyecciones de insulina también se asocian con el riesgo de infecciones locales, hipoglucemia, necrosis cutánea y daño nervioso.

Se ha propuesto la carga de insulina y otros fármacos y nutracéuticos para reducir la glucosa en nanopartículas como un método más conveniente, no invasivo y seguro a través de vías de administración alternativas. Se han propuesto varios sistemas de administración basados en nanopartículas para superar la degradación enzimática en el estómago y, por lo tanto, mejorar la permeación a través del tracto gastrointestinal (TGI), con el objetivo de mejorar la absorción oral de insulina.

La carga de fármacos en nanopartículas puede mejorar la estabilidad de las mismas, protegiéndolas contra la degradación química y/o enzimática en el tracto gastrointestinal. Las nanopartículas también aumentan el contacto con el epitelio gastrointestinal, aumentando el tiempo de residencia, la absorción y la biodisponibilidad del fármaco. Las nanopartículas también deberían demostrar un tiempo de circulación prolongado, un mayor tiempo medio de residencia (MRT) y una menor depuración. Las nanopartículas (es decir, partículas con un rango de tamaño entre 10^{-9} y 10^{-7} m) compuestas de diferentes materiales se han utilizado con éxito para la carga de fármacos antidiabéticos (curcumina y berberina) con resultados superiores in vivo en el control de los niveles de glucosa en sangre. También se ha demostrado la posibilidad de modular la administración dirigida mediante el recubrimiento de nanopartículas con ligandos específicos del sitio.¹¹

Las propiedades farmacológicas de estos grupos, brindan la opción de iniciar tratamiento con uno de ellos (monoterapia), el recomendado, sino existe contraindicación para su uso, es la metformina. Recordar que en un plazo de tres meses el paciente debe estar alcanzando metas de control (HbA1c <7) En caso contrario, pasar a una combinación de fármacos en doble (grupo a) o triple terapia (grupo B)

Grupo A: metformina + sulfonilurea, metformina + acarbosa, metformina + tiazolidindiona, metformina + meglitinida, metformina + insulina, metformina + inhibidor DPP4, Metformina + agonista GLP-1, sulfonilureas + acarbosa, sulfonilureas + tiazolidinedionas, sulfonilureas + inhibidor DPP4, sulfonilurea + agonista GLP-1, sulfonilurea + insulina.

Grupo B: metformina + sulfonilureas + glitazonas o DPP 4 o insulina, metformina + DPP 4 + sulfonilureas o glitazonas o insulina, metformina + insulina basal + glitazona o DPP 4.

Existen múltiples recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2, aunque varios autores tienen puntos de vistas similares²

1.3 - Análisis comparativo de las guías de práctica clínica para el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 en América Latina

1.3.1 - Argentina

En pacientes con DM2 que inician tratamiento insulínico y presentan riesgo aumentado de hipoglucemia, se sugiere considerar el uso de análogos de insulina de acción prolongada (levemir, glargina 100 U/ml, glargina 300 U/ml o degludec), ya que son similares a la insulina NPH para el control metabólico, pero presentan menos casos de hipoglucemia nocturna.

1.3.2 - Brasil

Se sugiere el uso de los siguientes fármacos en la necesidad de intensificar el tratamiento hipoglucemiante de los pacientes con DM2: sulfonilureas, insulina NPH, SGLT2 y GLP-1, en lugar de acarbosa, metilglinidas, DDP4, TZD.

Se sugiere SGLT-2 en lugar de sulfonilureas o insulina para intensificación en pacientes con DM2. 3.3.3 - Colombia

Se sugiere la adición de insulina basal como tercer medicamento antidiabético en pacientes que no han logrado alcanzar su meta de HbA1c con la combinación de dos fármacos y que no son obesos (IMC<30)

1.3.3 - Ecuador

Se debe iniciar terapia con insulina si no se logran los objetivos terapéuticos de HbA1c después de 3 meses de mantener 2 antidiabéticos orales en combinación a su dosis máxima, o para el manejo de la descompensación aguda. Se recomienda insulina de acción intermedia (insulina isófana o NPH), a una dosis subcutánea inicial de 10 UI/día, o 0,10-0,30 UI/kg/día, preferiblemente con inicio nocturno. (153-156). La dosis debe titularse progresivamente hasta lograr los objetivos terapéuticos, manteniendo controles periódicos.

Esto variará según el paciente y se decidirá de forma individualizada por el clínico o especialista en endocrinología, diabetes y/o médicos entrenados en insulina. 3.3.5 - Honduras

Se recomienda el uso de insulina glargina o insulina detemir en lugar de insulina NPH en pacientes con DM2, ya que parece ser eficaz para reducir el riesgo de hipoglucemia sintomática y nocturna, aunque no ha demostrado un efecto benéfico sobre la mortalidad, morbilidad, calidad de vida o desenlaces de costos.

1.3.4 - México

Se sugiere agregar insulina basal como tercer fármaco en aquellos pacientes adultos con DM2 que no han alcanzado las metas de control de HbA1c o las han perdido y no padecen obesidad. ³

2 - Complicaciones

La diabetes se puede asociar con complicaciones agudas que pueden dar lugar a alteraciones importantes, como precipitación de accidentes cardiovasculares o cerebrovasculares, lesiones neurológicas, coma y riesgo vital, en caso de no tratamiento urgente.

Igualmente, la hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia a daños a largo plazo, que provocan disfunción y fallo de varios órganos: en especial, ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos.

2.1 - Complicaciones agudas de la diabetes mellitus

2.1.1 - Hipoglucemia

Constituye la complicación más frecuentemente asociada al tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus. Cualquier persona en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina puede sufrirla, aunque ocurre con mayor frecuencia en pacientes que siguen tratamiento intensivo con insulina, presentan una larga evolución de la diabetes mellitus y/o padecen neuropatía autónoma.

La definición de hipoglucemia es bioquímica y puede definirse como una concentración de glucosa en sangre venosa inferior a 60 mg/dl o capilar inferior a 50 mg/dl. Esta definición puede

ser precisa, pero no resulta muy útil, ya que muchos episodios de glucemia inferior a esta cifra no son detectados, en especial durante el sueño, y algunos pacientes pueden presentar un deterioro neurológico con una concentración ligeramente superior a la indicada, mientras otros presentan síntomas de alarma de hipoglucemia con cifras superiores a 60 mg/dl o cuando la glucemia se reduce rápidamente y pasa de concentraciones muy altas a cifras normales.

Más útil es la definición clínica de la misma dependiente de la gravedad de los síntomas y signos clínicos, dividiendo de esta manera la hipoglucemia en:

– Hipoglucemia leve. El paciente percibe síntomas relacionados con la activación de los mecanismos adrenérgicos (ansiedad, inquietud, taquicardia, palpitaciones, temblores) o colinérgicos (sudación) o con los efectos de la hipoglucemia en el sistema nervioso (menor capacidad de concentración, mareo, hambre, visión borrosa), pero sin que se produzca un deterioro suficiente para interferir las actividades normales.

– Hipoglucemia moderada. El estado neurológico del paciente presenta un deterioro evidente de la función motora, confusión o una conducta inadecuada pero el paciente continúa teniendo el grado de alerta suficiente para aplicar un autotratamiento.

– Hipoglucemia grave. Es un episodio de hipoglucemia que da lugar a un coma, a crisis convulsivas o a un deterioro neurológico lo suficientemente importante como para que el paciente no sea capaz de aplicar un autotratamiento o necesite ser atendido por otra persona. Las causas más frecuentes de hipoglucemia son el exceso de insulina o hipoglucemiantes orales, el retraso o disminución del consumo o la absorción de alimentos, el ejercicio intenso o prolongado y el consumo de alcohol.

La hipoglucemia nocturna se da durante la madrugada (01.00-03.00). Se produce por una disminución de las necesidades de insulina para normalizar las concentraciones de glucosa en sangre durante el período previo al alba. Ésta puede pasar inadvertida y se sospechará si el paciente sufre pesadillas, inquietud, sudación nocturna y cefalea matinal.

Complicaciones

Las principales complicaciones de la hipoglucemia son:

- El desencadenamiento de un síndrome de hiperglucemia poshipoglucemia (efecto Somogy) debido a la respuesta contrainsular a la hipoglucemia.
- Precipitación de accidentes cardiovasculares agudos (ángor, infarto de miocardio) o cerebrovasculares (ACV).
- Aparición de hemorragias retinianas en pacientes con retinopatía previa.
- Aparición de encefalopatía hipoglucémica o daño permanente en la corteza cerebral como consecuencia de episodios repetidos de hipoglucemias graves.

2.1.2 - Hiperglucemia

En la diabetes mellitus, la hiperglucemia que causa complicaciones metabólicas agudas es resultante del déficit absoluto o relativo de insulina. Este déficit puede desembocar en que los pacientes diabéticos presenten un cuadro de cetoacidosis diabética o un síndrome hiperglucémico hiperosmolar, aunque hasta un tercio de los pacientes presentan una mezcla de las dos situaciones.

- Cetoacidosis diabética

Es la complicación metabólica aguda propia de la diabetes mellitus tipo 1, aunque también la podemos encontrar en la diabetes tipo 2 en situaciones de estrés.

- Coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico

Es la complicación metabólica aguda más frecuente entre los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, en especial con edades superiores a los 60 años, provocando una mortalidad superior (> 50%) a la ocasionada por la cetoacidosis diabética. Los síntomas suelen aparecer de manera insidiosa, en el curso de días, y son los propios de la hiperglucemia, es decir, poliuria y polidipsia, a las que se añadirán progresivamente deshidratación, náuseas, vómitos, convulsiones y disminución del nivel de conciencia, que puede conducir al coma profundo.

- Acidosis láctica

Es una complicación metabólica poco frecuente en la diabetes mellitus, no tratándose realmente de una descompensación hiperglucémica, aunque sí de una descompensación aguda. Cuando este cuadro se asocia con diabetes, suele ser debido generalmente a una reducción del aporte

de oxígeno y/o una hipoxia hística relacionada con una contracción de volumen grave, una disfunción miocárdica, una infección o al uso de biguanidas.

2.2 - Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus

Los pacientes con diabetes mellitus desarrollan complicaciones a largo plazo, no siendo la intensidad y duración de la hiperglucemia los únicos factores determinantes para la aparición de dichas complicaciones, en cuyo desarrollo intervienen también otros factores de riesgo, como son la hipertensión arterial, dislipemia y tabaquismo, fundamentalmente.

Las complicaciones crónicas de la diabetes se clasifican en:

- a) macrovasculares (equivalente a arteriosclerosis), que son las que afectan a las arterias en general produciendo enfermedad cardíaca coronaria, cerebrovascular y vascular periférica;
- b) microvasculares, que incluiría la retinopatía, nefropatía y neuropatía,
- c) el pie diabético, que aparecería como consecuencia de la neuropatía y/o de la afección vascular de origen macroangiopático.

Las repercusiones de las complicaciones macrovasculares comportan un incremento de 3 a 4 veces en la morbimortalidad cardiovascular, constituyendo la principal causa de muerte en los diabéticos.

Por otra parte, las repercusiones de las complicaciones microvasculares y del pie diabético afectan notablemente a la calidad de vida de estos pacientes a la vez que comportan un elevado coste para el sistema sanitario.¹²

En un artículo titulado: "Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones" del 2022, se observaron los siguientes resultados respecto a la frecuencia de enfermedades crónicas asociadas a la diabetes mellitus:

Las complicaciones de mayor representación fueron: enfermedad vascular periférica (23 individuos: 85,1 %) retinopatía diabética (18 individuos: 66,6 %) e hipoglucemia (17 individuos: 62,9 %).

Todas las complicaciones mostraron valores estadísticos que indican una asociación estadística significativa en relación a la incidencia, probabilidad y ocurrencia respecto a la diabetes mellitus, excepto la neuropatía diabética.

Las complicaciones con los valores de asociación más elevados corresponden a: acidosis láctica y nefropatía diabética ($X^2=39,1$), cardiopatía isquémica ($X^2=26,7$) y estado hiperosmolar no cetósico ($X^2=21,4$). Mientras que con los valores de mayor riesgo de ocurrencia se destacaron: cardiopatía isquémica (OR=33), retinopatía diabética (OR=4) e hipoglucemia y enfermedad vascular periférica (OR=2,8).¹³

2.2.1 - Complicaciones microvasculares

Existe una relación continua entre el control de la glucemia y la incidencia y progresión de las complicaciones microvasculares. La hipertensión y el tabaquismo tienen también un efecto adverso en las complicaciones microvasculares.¹⁴

En un artículo titulado: "Microvascular and Macrovascular Complications In Type 2 Diabetes Milletus" del 2020 donde el número total de pacientes examinados fue de 100, de los cuales el 54% fueron hombres y el 46% mujeres, se observaron los siguientes resultados:

- El trastorno microvascular más frecuente es la retinopatía diabética, que se observa en el 34 % de los casos. El 74 % de los pacientes tenía retinopatía no proliferativa. Según la duración de la diabetes, la incidencia de la retinopatía aumenta.
- El 35 % de los sujetos de investigación presentó enfermedad renal crónica en la diabetes
- Se observó proteinuria en el 16 % de ellos. En el 21 % de los pacientes, la neuropatía diabética fue predominante.

Un resultado importante en el estudio en el momento del diagnóstico de diabetes mellitus fue la retinopatía (34%), la neuropatía (22%) y la nefropatía (31%).¹⁶

- Retinopatía diabética

La retinopatía es la afección de la microvascularización retiniana. La retina es la estructura ocular más afectada por la diabetes, pero la enfermedad puede afectar a cualquier parte del aparato visual, provocando la oftalmopatía diabética en la que, aparte de la retina se puede afectar el cristalino (cataratas: 1,6 veces más frecuentes en la población diabética, con aparición

en edad más temprana y progresión más rápida), la cámara anterior (glaucoma de ángulo abierto: 1,4 veces más frecuente en los diabéticos), la córnea, el iris, el nervio óptico y los nervios oculomotores.

La retinopatía diabética (RD) es la segunda causa de ceguera en el mundo occidental y la más común en las personas de edad comprendidas entre 30 y 69 años. Igualmente, es la complicación crónica más frecuente que presentan los diabéticos estando su prevalencia relacionada con la duración de la diabetes. Así, después de 20 años, la presentan en algún grado casi todos los pacientes con diabetes tipo 1 y más del 60% de pacientes con diabetes tipo 2.

La retinopatía diabética evoluciona en tres fases correlativas:

- Retinopatía de origen o no proliferativa. Se caracteriza por la aparición de microaneurismas, hemorragias, exudados duros. En esta fase como en todas puede aparecer también edema macular.
- Retinopatía preproliferativa. Caracterizada por exudados algodonosos, anormalidades venosas (duplicaciones, tortuosidades), anormalidades arteriales (oclusiones, estrechamientos) y capilares (dilataciones y tortuosidades).
- Retinopatía proliferativa. Es la forma más grave de retinopatía. Se caracteriza por neoformación de nuevos vasos en retina y humor vítreo, hemorragias vítreas o prerretinianas con proliferación de tejido fibroso y, secundariamente, desprendimiento de retina.

El edema macular diabético puede darse en cualquier fase de la retinopatía y es la principal causa de pérdida de la visión producida por la diabetes.

- Nefropatía diabética

La nefropatía diabética es la causa principal de insuficiencia renal en el mundo occidental y una de las complicaciones más importantes de la diabetes de larga evolución. Alrededor del 20-30% de los pacientes diabéticos presentan evidencias de nefropatía aumentando la incidencia sobre todo a expensas de los diabéticos tipo 2, mientras que en los tipos 1 dicha incidencia tiende a estabilizarse o incluso a descender.

La nefropatía diabética constituye un síndrome clínico diferenciado caracterizado por albuminuria superior a 300 mg/24 h, hipertensión e insuficiencia renal progresiva. Los estados más graves de retinopatía diabética requieren diálisis o trasplante renal.

Este proceso se manifiesta clínicamente en diversos estadios:

- Estadio 1. Hipertrofia renal e hiperfiltración. Esta fase se caracteriza por aumento rápido del tamaño renal, elevación del filtrado glomerular y aumento del flujo plasmático y de la presión hidráulica glomerular.
- Estadio 2. Lesión renal sin signos clínicos. Se desarrolla en los 2 o 3 años siguientes al diagnóstico de la diabetes mellitus, la membrana basal glomerular aumenta su espesor y puede aparecer en algún caso microalbuminuria con el ejercicio.
- Estadio 3. Nefropatía diabética incipiente. Viene definida por la aparición de microalbuminuria (30-300 mg/24 h o 20-200 mg/min) en ausencia de infección urinaria. Suele asociarse en esta fase un incremento de la presión arterial y descenso de la filtración glomerular.
- Estadio 4. Nefropatía diabética establecida. Suele comenzar a los 10 o 15 años después del diagnóstico de la diabetes. En ella están presentes cifras de albúmina mayores de 300 mg/día que se asocian a un progresivo descenso del filtrado glomerular y a una presencia de hipertensión arterial (75% de los pacientes) que, a su vez, agrava la progresión del daño renal.
- Estadio 5. Insuficiencia renal terminal. Puede empezar entre los 10 y 20 años del diagnóstico de la diabetes y tras 7-10 años de proteinuria persistente. Se define por valores de creatinina plasmática superiores a 2 mg/dl, hipertensión arterial, retinopatía y, muy frecuentemente, afección cardiovascular.

- Neuropatía diabética

La neuropatía diabética es la gran desconocida, la gran olvidada de las complicaciones crónicas de la diabetes, y ello a pesar de su alta prevalencia y de sus importantes implicaciones en la morbilidad del paciente diabético.

La neuropatía está presente en el 40-50% de los diabéticos después de 10 años del comienzo de la enfermedad, tanto en los tipo 1 como en los tipo 2, aunque menos del 50% de estos pacientes presentan síntomas. Su prevalencia aumenta con el tiempo de evolución de la

enfermedad y con la edad del paciente, relacionándose su extensión y gravedad con el grado y duración de la hiperglucemia.

Formas clínicas

No existe una clasificación unánimemente aceptada de neuropatía diabética según la presencia de síntomas y/o signos de disfunción nerviosa en personas con diabetes; no obstante, y basándonos en la forma de presentación clínica y a pesar de la existencia de cuadros mixtos y de que diversas formas pueden estar presentes en un mismo paciente, dividiremos la neuropatía diabética en dos grandes grupos:

Neuropatía somática. Que podría dividirse, a su vez, en 2 subgrupos:

A. Neuropatía simétrica o polineuropatía.

Ésta incluiría:

– Polineuropatía sensitivomotora simétrica distal, que es la forma de presentación más frecuente en el paciente diabético. De comienzo insidioso, afecta fundamentalmente a extremidades inferiores, provocando síntomas sensoriales como hormigueos, hiperestesia, quemazón y dolor, o bien motores, como espasmos, fasciculaciones y calambres, u otros, como acorchamiento e insensibilidad térmica o dolorosa.

– Neuropatía aguda dolorosa, que suele ser de inicio agudo, aparece más frecuentemente en varones y afecta simétricamente a las porciones distales de las extremidades inferiores, sobre todo las plantas, caracterizándose por dolor agudo, quemante y acompañado de hiperestesias cutáneas.

– Neuropatía motora proximal simétrica. Suele presentarse en mayores de 50 años caracterizándose por dolor seguido de debilidad muscular y amiotrofia de comienzo insidioso y carácter progresivo que afecta, sobre todo, a caderas y ambos muslos.

B. Neuropatías focales y multifocales.

Suelen presentarse en mayores de 50 años con diabetes de larga evolución, caracterizándose por dolor de comienzo agudo o subagudo acompañado de otros síntomas en el territorio del nervio afectado.

Se dividen en:

– Mononeuropatías. Afectan a un solo nervio. La forma más frecuente es la afección del III par craneal que cursa con dolor periorbitario, paresia muscular y diplopía con conservación de la movilidad pupilar. También puede afectarse más raramente el VI, IV o VII pares craneales o algunos nervios de extremidades como peroneal, mediano cubital, etc.

– Neuropatía proximal asimétrica. Es de presentación poco frecuente y suele afectar a pacientes con diabetes mal controlada por períodos prolongados y, en general, mayores de 60 años. Su inicio es agudo o subagudo cursando con dolor intenso en la cara anterior del muslo y, en ocasiones, también en región lumbar, glúteo o periné seguido a las pocas semanas de debilidad muscular y amiotrofia.

Neuropatía autonómica.

La diabetes mellitus es la causa más frecuente de neuropatía autonómica, afectando al 20- 40% de los diabéticos, aunque sólo en el 5% de los casos presentan síntomas. Dada la ubicuidad del sistema nervioso autónomo hace que las posibles manifestaciones clínicas de disfunción abarquen varios órganos y sistemas, siendo más frecuentes las gastrointestinales, las genitourinarias, las cardiovasculares y las sudorales.

– Sistema gastrointestinal. Se pueden presentar gastroparesia con enlentecimiento del vaciado gástrico, manifestándose con sensación de plenitud, náuseas y vómitos con presencia de alimentos no digeridos, anorexia y dolor epigástrico. Puede provocar inestabilidad en el control glucémico con hipoglucemias posprandiales debidas al retraso de la absorción de hidratos de carbono. Igualmente, se pueden presentar alteraciones en la movilidad colónica dando estreñimiento o diarrea líquida, indolora y explosiva, que empeora durante la noche y con las comidas.

– Sistema genitourinario. Se producen alteraciones vesicales con pérdida de la sensación de llenado y disminución de la acción del músculo detrusor dando lugar a aumento del intervalo de tiempo entre micciones, que a la larga puede producir incontinencia o más frecuentemente retención urinaria. Igualmente, los diabéticos presentan disfunción eréctil, siendo la neuropatía un factor contribuyente en el 38% de los casos, y el único factor conocido en el 27% de los mismos. La disfunción eréctil suele tener un inicio gradual y progresa con la edad. Los síntomas

iniciales consisten en una reducción de la rigidez peneana y una disminución de la frecuencia de las erecciones, tras la cual se produce la abolición completa de éstas. En la disfunción eréctil de los diabéticos pueden influir, además, también causas vasculares (arteriosclerosis acelerada, fugas venosas crecientes con el avance de la edad), ligadas a la medicación, hormonales y psicológicas.

– Sistema cardiovascular. La neuropatía autónoma cardiovascular se asocia a un aumento de muerte súbita, arritmias cardíacas e isquemia miocárdica. Las afectaciones que pueden producirse son: inestabilidad vasomotora, denervación cardíaca, mala adaptación al ejercicio e hipotensión ortostática, producida por afección de baroreceptores aórticos y carotídeos y con mal pronóstico, ya que la mayoría de los pacientes que la presentan fallecerán a los 3-5 años.

– Sistema sudomotor. La manifestación más frecuente es la anhidrosis en las extremidades inferiores, sobre todo en los pies, con hiperhidrosis en la mitad superior del cuerpo. También se produce sudación facial gustatoria (aparición de sudación profusa en cara, cuello y hombros tras empezar a comer) en relación con la ingesta de determinados alimentos.

– Sistema endocrino. Pueden existir hipoglucemias inadvertidas por fallo de la respuesta simpática a la hipoglucemia. Puede provocar graves episodios neuroglucopénicos.¹²

2.2.2 - Complicaciones macrovasculares

La macroangiopatía es la afectación arteriosclerótica de los vasos de mediano y gran calibre. Esta afectación es histológica y bioquímicamente similar a la aterosclerosis de los individuos no diabéticos, salvo porque en los diabéticos tiene un inicio más precoz, una gravedad y extensión mayores, con peor pronóstico y afectando por igual a los dos sexos (el hecho de ser diabético anula el efecto protector que representa el sexo femenino). Las enfermedades cardiovasculares suponen la principal causa de morbilidad y mortalidad entre las personas con diabetes mellitus.

Aproximadamente, el 70- 80% de las personas con diabetes fallecen a consecuencia de enfermedades cardiovasculares. El exceso de riesgo cardiovascular que se observa en los diabéticos aumenta considerablemente cuando concurren otros factores de riesgo, sobre todo tabaquismo, hipertensión arterial o dislipemia.¹²

En el mismo artículo titulado: “Microvascular and Macrovascular Complications In Type 2 Diabetes Mellitus” del 2020, se observaron los siguientes resultados:

- La complicación macrovascular más frecuente en el estudio es la enfermedad de la arteria coronaria, que se observó en el 35% de los casos.
 - Casi el 5 por ciento de los pacientes de la muestra sufría enfermedad vascular periférica
 - Casi el 11% de los pacientes del estudio fueron diagnosticados con trastorno cerebrovascular. ¹⁴
-
- Cardiopatía isquémica

La diabetes mellitus se asocia a un riesgo 2 a 5 veces superior de padecer cardiopatía isquémica, que puede estar presente ya en el momento de diagnóstico de la enfermedad. La mortalidad por enfermedad coronaria en los individuos diabéticos duplica a la de la población general, y las mujeres diabéticas probablemente cuadruplican este riesgo en relación a las mujeres no diabéticas. ¹⁴

Formas clínicas

Las formas de presentación clínica de la enfermedad coronaria en pacientes diabéticos son similares a las de los no diabéticos, es decir, la angina, el infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardíaca y la muerte súbita, aunque puede haber en éstos algunas peculiaridades:

– Ángor e infarto agudo de miocardio (IAM). Pueden cursar con síntomas clásicos, aunque es frecuente que cursen de forma relativamente indolora predominando entonces otros síntomas como sudación, astenia, náuseas, vómitos, disnea o síncope. El IAM tiene una incidencia 3 veces superior en los diabéticos que en la población general y con un mayor riesgo de shock cardiogénico e insuficiencia cardíaca postinfarto.

– Cardiopatía isquémica silente. No existe clínica y se detecta por medio de pruebas como el ECG, Holter o prueba de esfuerzo. Esta alteración es más frecuente que en la población general, por lo que requiere realización anual de ECG.

– Insuficiencia cardíaca. Los diabéticos tienen un mayor riesgo de presentar insuficiencia cardíaca, 5 veces superior a los no diabéticos, riesgo que es aún mayor para las mujeres diabéticas.

- Arteriopatía periférica

Su prevalencia es 4 veces superior en el varón diabético y hasta 8 veces mayor en la mujer diabética. La lesión radica en los miembros inferiores (excepcionalmente en los superiores), sobre todo en el territorio infrapatelar o distal en arterias tibioperoneas y pedias.

Formas clínicas

– Claudicación intermitente. Es la imposibilidad de caminar una determinada distancia a causa de un dolor o dolorimiento en los músculos de las piernas.

– Dolor en reposo. A medida que se agrava la enfermedad vascular periférica aparece dolor en reposo que, generalmente, se describe como un dolorimiento profundo de los músculos del pie, que está presente en reposo o por la noche. Es frecuente que coexista con la arteriopatía la neuropatía. Si predomina el componente isquémico, el pie estará frío, pálido y aumentará el dolor con la elevación del mismo; si predomina el neurológico, el pie está caliente, insensible y a veces con subedema.

– Gangrena seca. Si la enfermedad continúa progresando puede producirse ulceración y/o gangrena que suele comenzar a partir del primer dedo del pie. El componente infeccioso está ausente, aunque es necesario buscar con minuciosidad lesiones vecinas que puedan sobre infectar el área necrótica.

- Enfermedad cerebrovascular

Las complicaciones cerebrovasculares son 2 veces más frecuentes en los diabéticos que en los no diabéticos. La suma de los distintos factores de riesgo, como la hipertensión, la dislipemia y cardiopatía aumentan la frecuencia de las complicaciones cerebrovasculares en el diabético, aunque de todos ellos el más importante, sin duda, es la hipertensión. En los diabéticos hipertensos la mortalidad por ictus llega, en algunas series, al 50% de los casos.

Formas clínicas

Las manifestaciones clínicas son las mismas que se observan en los pacientes no diabéticos, pudiendo presentar ictus isquémico, infartos lacunares y amaurosis fuga.

- Estenosis de la arteria renal y aneurisma de la aorta abdominal

Son especialmente prevalentes entre los diabéticos y se sospechará estenosis de arteria renal ante la auscultación de soplos abdominales, ante una HTA grave de rápida evolución o si aparece insuficiencia renal durante el tratamiento con IECA.

2.2.3 - Formas mixtas.

- Pie diabético

Se define pie diabético como una alteración clínica de base etiopatogénica neuropática e inducida por la hiperglucemia mantenida en la que, con o sin coexistencia de isquemia, y previo desencadenante traumático, produce lesión y/o ulceración del pie.

Pequeños traumatismos provocan la lesión tisular y la aparición de úlceras. La presencia de una neuropatía periférica, una insuficiencia vascular y una alteración de la respuesta a la infección hace que el paciente diabético presente una vulnerabilidad excepcional a los problemas de los pies.

La diabetes mellitus constituye una de las principales causas de amputación no traumática de los pies. La prevalencia de amputaciones entre los diabéticos es del 2% y la incidencia de úlceras del 6%.

El riesgo de desarrollo de úlceras aumenta en los pacientes con una evolución de la diabetes superior a 10 años, de sexo masculino, con un escaso control metabólico y que presentan complicaciones cardiovasculares, oculares o renales.

Clasificación de las lesiones

Determinar el grado de lesión es importante para poder establecer la terapéutica adecuada. Según Wagner, la afectación del pie puede clasificarse en seis estadios:

- Grado 0. No hay lesión, pero se trata de un pie de riesgo (callos, fisuras, hiperqueratosis).
- Grado 1. Úlcera superficial. Suelen aparecer en la superficie plantar, en la cabeza de los metatarsianos o en los espacios interdigitales.

- Grado 2. Úlcera profunda que penetra en el tejido celular subcutáneo, afectando tendones y ligamentos, pero no hay absceso o afección ósea.
- Grado 3. Úlcera profunda acompañada de celulitis, absceso u osteítis.
- Grado 4. Gangrena localizada, generalmente en talón, dedos o zonas distales del pie.
- Grado 5. Gangrena extensa.

2.2.4 - Otras complicaciones

- Piel

Aunque no se puede hablar de verdaderas complicaciones crónicas, sí es cierto que hay un gran número de alteraciones cutáneas que se asocian en mayor o menor grado con la presencia de diabetes mellitus.

Entre las lesiones dérmicas más destacadas que se asocian con la diabetes están: dermatopatía diabética, necrobiosis lipoídica, bullosis diabeticorum, granuloma anular, xantomas eruptivos, lipoatrofia y lipohipertrofia, y la presencia más frecuente de alteraciones en el grosor de la piel y de infecciones cutáneas.

- Boca

De igual manera en el paciente diabético se presentan complicaciones en la cavidad bucal que, aunque no son específicas o patognomónicas, sí son más frecuentes y de peor evolución. Entre éstas destacaríamos: caries dental, candidiasis oral, mucormicosis, glositis romboidal media, xerostomía, síndrome de ardor bucal, agrandamiento de las glándulas salivales, alteraciones del gusto, etc. ¹²

Conclusiones

El tratamiento farmacológico constituye un componente fundamental en el abordaje integral de la diabetes mellitus, permitiendo alcanzar un control metabólico adecuado y reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo. La Metformina se establece como la primera línea terapéutica por su eficacia, seguridad y accesibilidad, aunque en muchos casos se requiere la combinación con otros fármacos orales o inyectables, como los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, los agonistas del receptor GLP-1, sulfonilureas, entre otros. La insulina continúa siendo indispensable en pacientes con mal control glucémico a pesar del tratamiento oral o en fases avanzadas de la enfermedad. La falta de adherencia o un tratamiento inadecuado conllevan a complicaciones crónicas significativas, tanto microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía) como macrovasculares (enfermedad cardiovascular y cerebrovascular), que afectan gravemente la calidad y esperanza de vida. Por ello, una intervención farmacológica oportuna, individualizada y sostenida resulta crucial para prevenir o retrasar dichas complicaciones y mejorar los desenlaces clínicos en la población diabética.

Referencias Bibliográficas

1. Sanchez Rivero Germán. HISTORIA DE LA DIABETES. Gac Med Bol [Serie en Internet]. 2007 [citado 2025 Feb 01] ; 30(2): 74-78. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662007000200016&lng=es.
2. Reyes Sanamé Félix Andrés, Pérez Álvarez María Luisa, Alfonso Figueredo Ernesto, Ramírez Estupiñan Mirtha, Jiménez Rizo Yaritza. Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. [Serie en Internet]. 2016 [citado 2025 Feb 01]; 20(1): 98-121. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812016000100009&lng=es.
3. Taborda Restrepo PA, Acosta-Reyes J, Estupiñan-Bohorquez A, Barrios-Mercado MA, Correa Gonzalez NF, Taborda Restrepo A, et al. Comparative analysis of clinical practice guidelines for the pharmacological treatment of type 2 diabetes mellitus in Latin America. Curr Diab Rep [Serie en Internet]. 2023 [citado 2025 Feb 01];23(6):89–101. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-023-01504-4>
4. Revueltas Agüero Moura, Benítez Martínez Maritza, Molina Esquivel Enrique, Hinojosa Álvarez María del Carmen, Venero Fernández Silvia, Hernández Sánchez Mariela. Prevalencia y mortalidad por diabetes en Cuba, decenio 2010-2019. Rev haban cienc méd [Serie en Internet]. 2022 [citado 2025 Feb 01]; 21(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2022000100010&lng=es.
5. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Dirección de registros médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de Salud 2023. La Habana. 2024 [citado 2025 Feb 01]. Disponible en: <https://files.sld.cu/dne/files/2024/09/Anuario-Estad%c3%adstico-de-Salud-2023-EDICION-2024.pdf>
6. Lemus Valdés María Teresa, Llanos Hernández Idalmis, Lardoeyt Ferrer Roberto. Interacción genoma-ambiente en la aparición de la Diabetes Mellitus tipo 2 en una población del municipio Plaza de la Revolución. Rev Cubana Invest Bioméd [Serie en Internet]. 2015 [citado 2025 Feb 01]; 34(4): 294-312. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002015000400001&lng=es

7. Abordaje integral del paciente con DM2. Recomendaciones de la redGDPS en enfermería y medicina. [Internet] 2021 [citado 2025 Feb 01]. Disponible en: <https://www.redgdps.org/abordaje-integral-del-paciente-con-dm2/tratamiento-de-las-personas-con-dm2-20210921#:~:text=El%20tratamiento%20no%20farmacol%C3%B3gico%20engloba,control%20metab%C3%B3lico%20de%20la%20DM2>
8. Ságüil Vela AJ. Tratamiento farmacológico actual de la diabetes mellitus tipo 2. Rev. Pos. Med. [Serie en Internet]. 2022 [citado 2025 Feb 01];1(1):1-11. Disponible en: <https://revistapostgradomedicina.com/index.php/revista/article/download/2/14/263>
9. Valencia WM, Florez H. Pharmacological treatment of diabetes in older people. Diabetes Obes Metab [Serie en Internet] 2014 [citado 2025 Feb 01];16(12):1192–203. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12362>
10. Nieczyporuk M, Tyrna P, Cader T, Sikora A, Staneta S. Pharmacological treatment of diabetes mellitus: An overview of new sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. J Endocrinol Metab [Serie en Internet]. 2024 [citado 2025 Feb 01];14(3):89–102. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14740/jem942>
11. Souto EB, Souto SB, Campos JR, Severino P, Pashirova TN, Zakharova LY, et al. Nanoparticle delivery systems in the treatment of diabetes complications. Molecules [Serie en Internet]. 2019 [citado 2025 Feb 01];24(23):4209. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24234209>
12. Mediavilla Bravo JJ. Complicaciones de la diabetes mellitus. Diagnóstico y tratamiento. Semergen [Serie en Internet]. 2001 [citado 2025 Feb 01];27(3):132–45. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1138-3593\(01\)73931-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1138-3593(01)73931-7)
13. Sánchez Delgado Julio Armando, Sánchez Lara Nailé Edita. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones. Rev. Finlay [Serie en Internet]. 2022 [citado 2025 Feb 01]; 12(2): 168-176. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342022000200168&lng=en. Epub June 30, 2022.

14. Ajmera P, P Sailaja, P Raghu Ramulu. Microvascular and Macrovascular Complications In Type 2 Diabetes Mellitus. Academia Journal of Medicine [Serie en Internet]. [citado 2025 Feb 01]; 3(2):16–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.47008/ajm.2020.3.2.4>

Anexos

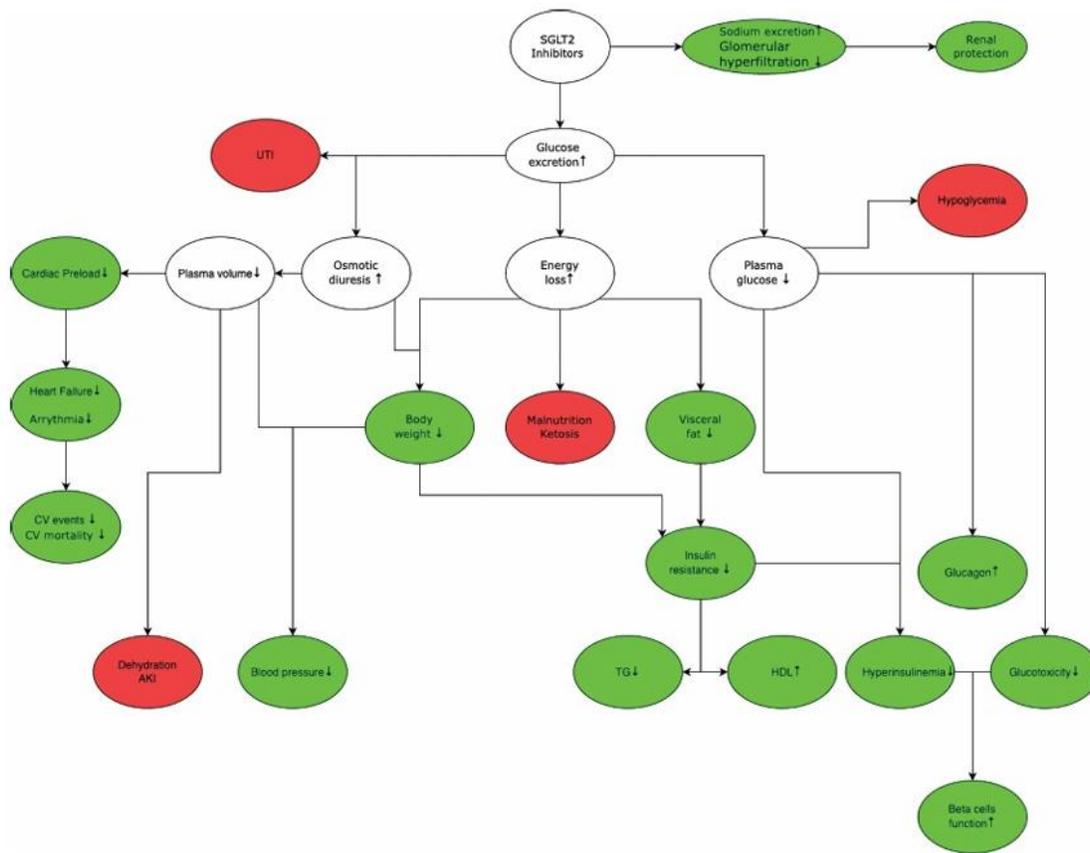


Tabla 1

Fuente: Pharmacological treatment of diabetes mellitus: An overview of new sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus.

Tabla 4. Complicaciones de DM 2. Casos

Complicaciones	Fr	%	X ²	OR	IC95 %	p
Enfermedad vascular periférica	23	85,1	3,6	2,8	0,9;8,7	0,05
Retinopatía diabética	18	66,6	6	4	1,2;12,4	0,01
Hipoglucemia	17	62,9	3,6	2,8	0,9;8,7	0,05
Enfermedad cerebrovascular	17	62,9	1,8	0,4	0,1;1,4	0,17
Cardiopatía isquémica	11	40,7	26,7	33	7,3;148	0,00
Cetoacidosis diabética	8	29,6	8,9	0,1	0,0;0,5	0,00
Estado hiperosmolar no cetósico	5	18,5	21,4	0,0	0,0;0,2	0,00
Neuropatía diabética	2	7,4	0,6	0,6	0,2;1,8	0,41
Acidosis láctica	2	7,4	39,1	0,0	0,0;0,0	0,00
Nefropatía diabética	2	7,4	39,1	0,0	0,0;0,0	0,00

n=27

Tabla 2

Fuente: Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones.

Table 2: Various Microvascular Complications and Duration of Diabetes Mellitus in years

Microvascular Complication	Newly Diagnosed (n = 31)	< 5 yrs (n = 33)	5 to 10 yrs (n = 23)	10 yrs (n = 13)	Total (n =100)
Retinopathy	13 (38.23%)	9 (26.47%)	7(20.58%)	5(14.70%)	34(34%)
Neuropathy	11(50%)	5(22.72%)	4(18.18%)	2(9.09%)	22(22%)
Nephropathy	6(19.35%)	13(41.93%)	10(32.25%)	2(6.45%)	31(31%)

Tabla 3

Fuente: Microvascular and Macrovascular Complications In Type 2 Diabetes Milletus

Table 6: Macrovascular Complications & Diabetes Mellitus

Complications	Total n = 100(100%)
Coronary Artery Disease	35(35%)
Peripheral VascularDisease	5(5%)
Cerebro Vascular Disease	11(11%)

Tabla 4

Fuente: Microvascular and Macrovascular Complications In Type 2 Diabetes Milletus

