



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
PROGRAMA DE POSGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

“EVALUACIÓN DE NUEVAS TERAPIAS ANTIDIABÉTICAS ORALES EN  
ADULTOS MAYORES: UN ENFOQUE BASADO EN EL PERFIL FUNCIONAL”

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la Especialidad de  
Geriatría y Gerontología para optar por el grado y título de Especialista en Geriatría y  
Gerontología

Karla Vanessa Rojas Delgado

Hospital Nacional de Geriatría y Gerontología Dr. Raúl Blanco Cervantes  
San José, Costa Rica, 2025

## **DEDICATORIA**

A mis padres, cuyo apoyo incondicional y presencia constante han sido el fundamento silencioso de cada paso en mi camino.

A mi hijo, cuyo nombre se encuentra implícito en cada logro y que, día a día, se convierte en mi mayor impulso para avanzar.

## **AGRADECIMIENTOS**

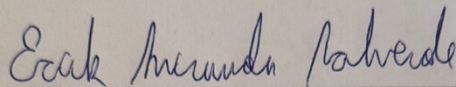
A mi novio, por su paciencia, su apoyo genuino y su comprensión amorosa; su entrega y dedicación fueron un sostén especialmente valioso a lo largo de este proceso.

A mis profesores de posgrado, por su acompañamiento, orientación y compromiso con nuestra formación, que marcaron una diferencia invaluable en mi desarrollo académico y profesional.

A mis compañeros de posgrado, por los momentos compartidos, el esfuerzo colectivo y la solidaridad que hicieron de este camino una experiencia más llevadera y auténtica.

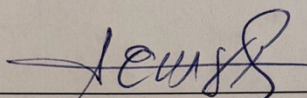
**Anexo 1**

"Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Geriátría y Gerontología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en el Programa de Posgrado de Geriátría y Gerontología



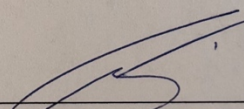
**Dr. Erick Miranda Valverde**

Tutor



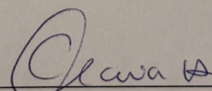
**Dr. Daniel Valerio Aguilar**

Lector 1



**Dr. Fabián Madrigal Leer**

Lector 2



**Dra. María Victoria Arguedas Astúa**

Directora

Programa de Posgrado en la Especialidad en Geriátría y Gerontología



**Dra. Karla Rojas Delgado**

Sustentante

# CERTIFICADO DE REVISIÓN FILOLÓGICA

San José, 3 de noviembre, 2025

Comité de la Especialidad en Geriatria y Gerontología  
Programa de Posgrado en Especialidades Médicas  
Sistema de Estudios de Posgrado  
Universidad de Costa Rica

Leí y corregí el Trabajo Final de Graduación: "Evaluación de nuevas terapias antidiabéticas orales en adultos mayores: un enfoque basado en el perfil funcional", elaborado por la estudiante Dra. Karla Vanessa Rojas Delgado, carné C09645, para optar por el grado académico de Especialista en Geriatria y Gerontología.

Corregí el trabajo en aspectos como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico, y desde ese punto de vista considero que está listo para ser presentado como Trabajo Final de Graduación, por cuanto cumple con los requisitos establecidos por la Universidad de Costa Rica.



M. Sc. Edgar Rojas González

Carné 2443

Teléfono 88822158

Correo: edgarrojasg27@gmail.com

## TABLA DE CONTENIDO

<b>DEDICATORIA .....</b>	<b>ii</b>
<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>iii</b>
<b>CERTIFICADO DE REVISIÓN FILOLÓGICA.....</b>	<b>v</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>ix</b>
<b>LISTA DE TABLAS.....</b>	<b>x</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>xi</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>xii</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>xiii</b>
<b>AUTORIZACIÓN DE DIGITALIZACIÓN.....</b>	<b>xv</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>3</b>
<b>1.1 Objetivo general .....</b>	<b>3</b>
<b>1.2 Objetivos específicos .....</b>	<b>3</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>4</b>
<b>CAPÍTULO 1. MECANISMOS DEL ENVEJECIMIENTO Y CAMBIOS FISIOLÓGICOS, METABÓLICOS Y ENDOCRINOS.....</b>	<b>7</b>
<b>1.1 Mecanismos del envejecimiento: enfoque molecular, celular y sistemático.....</b>	<b>7</b>
Mecanismos moleculares .....	9
Mecanismos celulares .....	18
Mecanismos sistemáticos .....	22
<b>1.2 Cambios fisiológicos y metabólicos con el envejecimiento.....</b>	<b>26</b>
Cambios en la composición corporal durante el envejecimiento.....	26
Cambios endocrinos y metabólicos en los adultos mayores .....	30
<b>CAPÍTULO 2. FUNDAMENTOS CLÍNICO-GERIÁTRICOS DE LA DIABETES EN EL ADULTO MAYOR. ....</b>	<b>33</b>
<b>2.1 Mecanismos fisiopatológicos de la Diabetes Mellitus tipo 1 .....</b>	<b>33</b>
<b>2.2 Mecanismos fisiopatológicos de la DM-2 .....</b>	<b>35</b>
Resistencia a la insulina y disfunción pancreática .....	35
Alteraciones hepáticas y eje páncreas hígado .....	35
Impacto cardiovascular, renal y microvascular.....	36
<b>2.3 Criterios diagnósticos y factores de riesgo de Diabetes Mellitus .....</b>	<b>37</b>
Criterios diagnósticos bioquímicos .....	37
Otros tipos de diabetes: criterios diagnósticos:.....	38
Diferenciación entre Diabetes tipo 1 y Diabetes tipo 2.....	38

Factores de riesgo tradicionales y asociados al envejecimiento .....	39
<b>2.4 Consideraciones clave en el adulto mayor .....</b>	<b>41</b>
<b>CAPÍTULO 3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ACTUAL EN EL ADULTO MAYOR CON DIABETES.....</b>	<b>43</b>
<b>3.1 Principios generales del tratamiento farmacológico .....</b>	<b>43</b>
<b>3.2 Tratamiento farmacológico actual en el adulto mayor con diabetes .....</b>	<b>45</b>
Biguanidas.....	45
Sulfonilureas y Meglitinidas .....	48
Inhibidores de Dipeptidil Peptidasa 4 (DPP-4).....	51
Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) .....	55
Agonista del receptor GLP-1.....	59
Tiazolidinedionas (Glitazonas) .....	63
Inhibidores de la $\alpha$ glucosidasa .....	67
Antagonistas de GIP/GLP1 .....	69
<b>3.3 Insulinas .....</b>	<b>71</b>
Tipos de insulina y consideraciones geriátricas .....	74
Estrategia de insulinización en el adulto mayor.....	78
<b>CAPÍTULO 4. ENFOQUE FUNCIONAL Y RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS INDIVIDUALIZADAS .....</b>	<b>80</b>
<b>4.1 De objetivos glicémicos a metas centradas en la persona: evaluación integral como base de tratamiento individualizado.....</b>	<b>80</b>
<b>4.2 Modelo de las 4M y evaluación del riesgo-beneficio en toma de decisiones compartidas.....</b>	<b>81</b>
<b>4.3 Recomendaciones terapéuticas según perfiles clínicos funcionales .....</b>	<b>83</b>
Adulto Mayor Robusto y Cognitivamente íntegro.....	83
Adulto mayor frágil, complejo/intermedio.....	88
Adulto Mayor con dependencia funcional, deterioro cognitivo o demencia .....	94
Adulto Mayor Fenotipo de Malnutrición u Obesidad Sarcopénica.....	97
Adultos Mayores Diabéticos con Características Especiales.....	98
<b>4.4 Recomendaciones terapéuticas personales, basadas en evidencia según perfil funcional geriátrico. ....</b>	<b>104</b>
Adulto mayor robusto .....	104
Adulto mayor frágil o con múltiples comorbilidades.....	105
Adulto mayor dependiente o con deterioro cognitivo severo .....	107
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>109</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>111</b>

<b>APÉNDICES .....</b>	<b>123</b>
<b>Apéndice 1 .....</b>	<b>123</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>124</b>
<b>Anexo 1.....</b>	<b>124</b>
Criterios para el diagnóstico de diabetes en todos los individuos, excepto en mujeres embarazadas .....	124
<b>Anexo 2.....</b>	<b>125</b>
Características de los medicamentos para bajar la glucosa en la DM-2. ....	125
<b>Anexo 3.....</b>	<b>126</b>
Recomendaciones terapéuticas según perfil clínico funcional en el adulto mayor con diabetes.....	126
<b>Anexo 4.....</b>	<b>127</b>
Escala clínica de fragilidad de Rockwood. ....	127

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Esquema de los 12 rasgos del envejecimiento, agrupados en tres categorías: primarios, antagonicos e integradores.....	<b>9</b>
<b>Figura 2.</b> Sistema incretina-DDP-4: fisiología y mecanismo de acción de los inhibidores .....	<b>52</b>
<b>Figura 3.</b> Esquema para la utilización del marco de las 4Ms de sistemas de salud amigables con la edad para abordar problemas específicos que pueden afectar el manejo de la diabetes.....	<b>81</b>
<b>Figura 4.</b> Ciclo de fragilidad hipotetizado como consistente con las asociaciones por pares demostradas y los signos y síntomas clínicos de la fragilidad.....	<b>90</b>
<b>Figura 5.</b> Clasificación de salud de los adultos mayores: sanos, salud compleja/intermedia o con salud muy compleja/mala; así como la selección de las metas glicémicas que eviten la hipoglicemia y la hiperglicemia sintomáticas en todas las personas.....	<b>91</b>

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Tipos de sulfonilureas y meglitinidas: dosis, vida media y consideraciones geriátricas.....	<b>49</b>
<b>Tabla 2.</b> Inhibidores de la DPP-4: dosis, ajuste renal y consideraciones geriátricas.....	<b>53</b>
<b>Tabla 3.</b> Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2): características farmacológicas y consideraciones geriátricas.....	<b>57</b>
<b>Tabla 4.</b> Agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1 RA): características principales. ....	<b>60</b>
<b>Tabla 5.</b> Tiazolidinedionas (TZD): características farmacológicas y consideraciones clínicas. ....	<b>65</b>
<b>Tabla 6.</b> Inhibidores de la $\alpha$ -glucosidasa: características farmacológicas y consideraciones geriátricas.....	<b>68</b>
<b>Tabla 7.</b> Tipos de insulina y consideraciones geriátricas.....	<b>77</b>
<b>Tabla 8.</b> Definición operacional del fenotipo de fragilidad. ....	<b>89</b>

## RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) constituye una de las principales enfermedades crónicas en la población adulta mayor, con un impacto creciente en salud pública debido al acelerado envejecimiento poblacional. En Costa Rica, su prevalencia ha aumentado en las últimas décadas, afectando de forma particular a los adultos mayores, quienes además enfrentan riesgos amplificados por la multimorbilidad, la polifarmacia, la fragilidad y los cambios fisiológicos. Por esto, el abordaje clínico de la diabetes requiere replantear las estrategias terapéuticas tradicionales, que históricamente se han basado en metas glucocéntricas estrictas, y que no siempre resultan seguras o pertinentes en este grupo etario.

En las últimas décadas han surgido nuevos antidiabéticos orales, como los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP-1), los cuales ofrecen beneficios adicionales más allá del control glicémico. Estos incluyen efectos cardioprotectores y reno-protectores, así como un menor riesgo de hipoglicemias y de aumento ponderal en comparación con terapias tradicionales como las sulfonilureas. Las guías internacionales recientes; como los Estándares de Atención en Diabetes 2025 de la American Diabetes Association (ADA), reconocen la importancia de incorporar estas terapias en el manejo del adulto mayor, subrayando la necesidad de individualizar las decisiones clínicas según el estado funcional, cognitivo y social de cada paciente.

Para el presente trabajo, se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva analizando la evidencia más actual sobre las alternativas farmacológicas en la DM-2 del adulto mayor, con énfasis en la utilidad de los nuevos antidiabéticos orales y en la necesidad de un enfoque funcional e integral. Se identificaron estrategias diferenciadas para distintos perfiles clínicos: adultos mayores robustos, con alta expectativa de vida, para quienes pueden plantearse objetivos más estrictos y el uso de terapias innovadoras; y adultos mayores frágiles o con múltiples comorbilidades, en quienes deben establecerse metas glicémicas individualizadas. Asimismo, se destaca la importancia de considerar fenotipos metabólicos específicos, como la obesidad sarcopénica o la malnutrición, que condicionan la respuesta terapéutica y demandan intervenciones ajustadas. Se enfatiza también la relevancia de los principios geriátricos, resumidos en los “4M” (mente, movilidad, medicamentos y metas significativas), como base para orientar el manejo clínico de manera personalizada y centrada en la persona. Este estudio reafirma que el manejo de la DM-2 en adultos mayores debe ir más allá de un enfoque glucocéntrico, adoptando un modelo integral y funcional que contemple la heterogeneidad clínica, la expectativa de vida y las preferencias individuales. Este enfoque, centrado en preservar la autonomía y calidad de vida del adulto mayor, constituye una estrategia esencial para enfrentar los retos del envejecimiento demográfico y la creciente carga de diabetes en el mundo.

*Palabras clave:* Diabetes mellitus tipo 2, adultos mayores, terapias antidiabéticas orales, fragilidad, funcionalidad, tratamiento individualizado.

## ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (DM-2) is one of the main chronic diseases among older adults, with a growing public health impact due to accelerated population aging. In Costa Rica, its prevalence has increased in recent decades, particularly affecting older adults, who also face amplified risks from multimorbidity, polypharmacy, frailty, and physiological changes. For this reason, the clinical management of diabetes requires rethinking traditional therapeutic strategies, which have historically been based on strict glycemic targets that are not always safe or appropriate for this age group.

In recent decades, new oral antidiabetic agents have emerged, such as sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (iSGLT2) and glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA), which provide additional benefits beyond glycemic control. These include cardioprotective and reno-protective effects, as well as a lower risk of hypoglycemia and weight gain compared with traditional therapies such as sulfonylureas. Recent international guidelines, such as the 2025 Standards of Care in Diabetes of the American Diabetes Association (ADA), highlight the importance of incorporating these therapies into the management of older adults, emphasizing the need to individualize clinical decisions according to each patient's functional, cognitive, and social status.

A comprehensive literature review was conducted analyzing the most current evidence on pharmacological alternatives for DM-2 in older adults, with emphasis on the usefulness of new oral antidiabetics and the need for a functional and holistic approach. Different strategies were identified for distinct clinical profiles: robust older adults with longer life expectancy, for whom stricter goals and innovative therapies may be appropriate; and frail older adults or those with multiple comorbidities, in whom individualized glycemic targets should be established.

The importance of considering specific metabolic phenotypes, such as sarcopenic obesity or malnutrition, is also underscored, as these influence therapeutic response and demand tailored interventions. The relevance of geriatric principles, summarized in the "4Ms" (mind, mobility, medications, and meaningful goals), is also emphasized as the basis for guiding clinical care in a personalized, patient-centered way.

This study reaffirms that the management of DM-2 in older adults must go beyond a glycemic-centered approach, adopting an integral and functional model that considers clinical heterogeneity, life expectancy, and individual preferences. This approach, focused on preserving autonomy and quality of life in older adults, constitutes an essential strategy to address the challenges of demographic aging and the growing global burden of diabetes.

*Keywords:* type 2 diabetes mellitus; older adults; oral antidiabetic therapies; frailty; functionality; individualized treatment.

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

ADA: American Diabetes Association

ADNmt: ADN mitocondrial

ADO: Ácido desoxirribonucleico (en tu texto aparece como “Ácido de Oxirribonucleico”)

aGLP-1: Agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

AMPK: Proteína quinasa activada por AMP

ATP: Adenosín trifosfato

DM: Disfunción mitocondrial

DM-1: Diabetes mellitus tipo 1

DM-2: Diabetes mellitus tipo 2

EASD: European Association for the Study of Diabetes

EB: Edad biológica

EC: Edad cronológica

ERC: Enfermedad renal crónica

GLP-1: Péptido similar al glucagón tipo 1

GIP: Polipéptido insulínico dependiente de glucosa

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

HLA: Antígenos leucocitarios humanos

IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TGF- $\beta$ : Interleucinas y factor de crecimiento transformante beta

iSGLT2: Inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

LADA: Diabetes autoinmune latente del adulto

MACE: Major Adverse Cardiovascular Events (eventos cardiovasculares adversos mayores)

MCG: Monitoreo continuo de glucosa

mTOR: Diana de reparación en células de mamífero (mammalian Target of Rapamycin)

NPH: Neutral Protamine Hagedorn (insulina intermedia)

PPAR- $\gamma$ : Receptor activado por proliferador de peroxisomas gamma

PTOG: Prueba oral de tolerancia a la glucosa

ROS: Especies reactivas de oxígeno

SASP: Fenotipo secretor asociado a la senescencia

TFG: Tasa de filtración glomerular

TZD: Tiazolidinedionas

U100 / U300: Unidades por mililitro de insulina (concentración de insulina glargina)

VGI: Valoración geriátrica integral

HFrEF: Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida.

HFpEF: Insuficiencia Cardíaca con fracción de Eyección Preservada

ITU: Infección del Tracto Urinario.

uACR: Relación Albúmina-Creatinina en Orina.

# AUTORIZACIÓN DE DIGITALIZACIÓN



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

## Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Karla Vanessa Rojas Delgado, con cédula de identidad 603640029, en mi condición de autor del TFG titulado Evaluación de nuevas terapias antidiabéticas orales en Adultos Mayores: un enfoque basado en perfil funcional.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. **SI**  **NO** \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

KARLA VANESSA ROJAS  
DELGADO (FIRMA)

Firmado digitalmente por KARLA VANESSA  
ROJAS DELGADO (FIRMA)  
Fecha: 2025.11.25 18:08:47 -06'00'

### FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## INTRODUCCIÓN

La población mundial está experimentando un cambio demográfico sin precedentes, caracterizado por acelerado proceso de envejecimiento. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se espera que para el año 2030, uno de cada seis individuos tendrá 60 años o más. Asimismo, para el 2050 se proyecta que la población mayor de 80 años o más sea de aproximadamente 426 millones, triplicando la cifra registrada en 2020, según la OMS. Este marcado envejecimiento poblacional genera una carga creciente en los sistemas de salud, especialmente por el incremento de enfermedades crónicas asociadas a la edad, como lo es la diabetes. Por ejemplo, la DM-2 cuya prevalencia mundial se ha duplicado, pasando del 7% al 14 % entre 1990 y 2022. Este panorama epidemiológico resalta la importancia que los médicos y el resto de personal sanitario desarrolle las competencias necesarias para el adecuado manejo del paciente geriátrico, integrando conocimiento clínicos, funcionales y sociales que garanticen una atención segura, efectiva y centrada en la persona (1).

En Costa Rica, esta tendencia demográfica tiene un impacto claro en la salud pública. Según la Estrategia Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades no transmisibles y Obesidad 2022-2030, basada en encuestas de factores de riesgo cardiovascular, la prevalencia global de diabetes aumentó del 10.8 % en 2010, al 12.8 % en 2014 y al 14.8 % en 2018 (2). Este aumento es particularmente significativo en la población adulta mayor, en la cual la DM-2 no sólo se asocia con hiperglicemia crónica, sino que también se vincula con un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares, deterioro funcional, síndromes geriátricos, caídas, hospitalizaciones y mortalidad prematura. Los desenlaces se ven amplificados por los cambios asociados al envejecimiento y por la influencia de determinantes sociales de la salud en la vejez (1). Bajo este panorama, el manejo clínico de esta condición en personas mayores, plantea consideraciones particulares debido a la heterogeneidad funcional, la presencia de múltiples comorbilidades, la polifarmacia y las modificaciones metabólicas propias del envejecimiento obligan a replantear estrategias tradicionales de atención, exigiendo un abordaje diferenciado para esta población.

A diferencia del enfoque tradicional, centrado exclusivamente en alcanzar objetivos glicémicos estrictos, el abordaje actual de la diabetes en los adultos mayores propone un modelo de atención más amplio, considerando el metabolismo como determinante importante del envejecimiento; enfocado en la persona, que prioriza la funcionalidad, la calidad de vida y la seguridad del tratamiento. Este abordaje ha sido respaldado por recientes actualizaciones en las guías clínicas, como los Estándares en Atención Médica 2025 en Diabetes de la ADA (3), que dedican una sección específica a este grupo etario, promoviendo la individualización del tratamiento según el estado funcional, cognitivo y social como ejes fundamentales para la toma de decisiones clínicas.

En este contexto, el surgimiento de nuevos antidiabéticos orales, como por ejemplo los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP-1), se ha ampliado las opciones terapéuticas disponibles para la población adulta mayor, ofreciendo beneficios adicionales como la reducción del riesgo cardiovascular, la protección renal y una menor incidencia de hipoglicemias (4). Las guías ADA (2025) incluso recomiendan considerar la incorporación de iSGLT2 o un aGLP1 en paciente con DM-2 que presentan enfermedad cardiovascular establecida, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica, como parte del tratamiento hipoglicemiante independientemente de la hemoglobina glicosilada, dadas sus ventajas. No obstante, el uso de estas nuevas terapias no puede generalizarse de manera indiscriminada a todos los adultos mayores. La selección del régimen terapéutico debe ser individualizada, tomando en cuenta al adulto mayor como un todo, de manera que se fundamente en su estado funcional, comorbilidades, riesgo de efectos adversos, funcional renal, costo, beneficios y preferencias del paciente.

Este trabajo tiene como objetivo analizar, a través de una revisión bibliográfica exhaustiva, las alternativas terapéuticas más actuales para el manejo del adulto mayor con diabetes mellitus, con énfasis en el uso racional de nuevos antidiabéticos orales, con la salvedad de que su eficacia y seguridad pueden variar según el perfil clínico del paciente, y a la vez recalcando la importancia de las recomendaciones específicas de las guías

internacionales para esta población, dentro de las cuales se indica el enfoque funcional como eje central de una atención integral y centrada en la persona mayor.

## **OBJETIVOS**

### **1.1 Objetivo general**

Evaluar la individualización del manejo farmacológico del adulto mayor diabético en el ámbito ambulatorio, mediante la incorporación de nuevas terapias antidiabéticas orales, desde una perspectiva funcional, con el fin de mantener una calidad de vida adecuada, lograr un control metabólico óptimo y minimizar los riesgos asociados al tratamiento.

### **1.2 Objetivos específicos**

1. Presentar las opciones terapéuticas, existentes al momento actual, para el manejo farmacológico de diabetes en personas adultas mayores.
2. Establecer recomendaciones de tratamiento médico para pacientes adultos mayores diabéticos, cognitivamente íntegros y funcionalmente robustos, con alta expectativa de vida a largo plazo.
3. Definir recomendaciones de tratamiento médico para pacientes adultos mayores con perfil frágil o múltiples comorbilidades, estableciendo objetivos de control glicémico menos estrictos.
4. Proporcionar recomendaciones sobre el manejo médico en fenotipos metabólicos específicos, como el adulto mayor con malnutrición y el adulto mayor con obesidad sarcopenia.
5. Describir cuales son las mejores opciones terapéuticas para adultos mayores con condiciones especiales.

## JUSTIFICACIÓN

La DM-2 es una de las enfermedades crónicas con mayor prevalencia en la población adulta mayor y representan un desafío prioritario para los sistemas de salud pública en el contexto del envejecimiento demográfico. Esta condición suele asociarse con múltiples comorbilidades, junto con las clásicas complicaciones cardiovasculares de la diabetes, se observa una mayor frecuencia de cataratas, pie diabético e infecciones graves. El metabolismo de los carbohidratos juega un papel fundamental en el envejecimiento, ya que está relacionado con el daño oxidativo, la disbiosis intestinal, la sensibilidad a los nutrientes y el estado inflamatorio. La presencia concomitante de la fragilidad y sarcopenia en muchos de estos pacientes acelera el deterioro funcional y la pérdida de autonomía, lo que a su vez aumenta las tasas de hospitalización y mortalidad en esta población.

Durante décadas, el tratamiento de la diabetes estuvo enfocado en un paradigma glucocéntrico, centrado casi exclusivamente en el logro de metas glicemias estrictas. Este abordaje, aunque útil en adultos jóvenes, no es extrapolable en la población adulta mayor, ya que no contempla factores como la fragilidad, la polifarmacia, el estado cognitivo o la expectativa de vida. En consecuencia, una estrategia terapéutica rígida puede resultar inadecuada en personas mayores, ya que incrementa el riesgo de hipoglicemias, caídas, eventos adversos cardiovasculares y un deterioro progresivo del estado funcional y de salud general. Por ello, diversos autores han resaltado la necesidad de adoptar un enfoque funcional, en el que los objetivos del tratamiento se orienten no solo al control metabólico, sino a preservar la capacidad funcional y la autonomía del paciente de edad avanzada. En esta línea, algunas investigaciones evidenciaron que intervenciones multimodales en adultos mayores con DM-2 y deterioro funcional logran beneficios significativos en la capacidad física y en calidad de vida, reforzando el valor de un modelo de atención centrado en la persona y en la funcionalidad como eje terapéutico (5,6).

De manera complementaria, la evidencia reciente subraya la necesidad de individualizar el tratamiento antidiabético en el paciente geriátrico. Esta estrategia contempla la heterogeneidad clínica, el estado funcional, el entorno social y los valores personales del adulto mayor. De acuerdo con el Consenso SEGG-SEMI-SEEN (2018) sobre el tratamiento

de la DM-2 en el paciente anciano (5,6) y su actualización de 2022 (7), coinciden en que una intervención adaptada permite evitar las estrategias terapéuticas excesivas en pacientes vulnerables o potencialmente dañinas en pacientes vulnerable, al mismo tiempo que posibilita optimizar los objetivos del tratamiento en aquellos adultos mayores con mayor expectativa de vida más amplia y funcionalidad preservada. Una vez más se consolida la importancia de un abordaje personalizado, centrado en la persona y no únicamente en la enfermedad, como elemento esencial en la práctica clínica contemporánea.

En este contexto, los nuevos antidiabéticos orales, como los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP-1), han adquirido un papel relevante debido a sus beneficios adicionales; entre ellos, un menor riesgo de hipoglicemias, efecto cardioprotectores y renoprotectores, así como un impacto favorable sobre el peso corporal. En contraste terapias tradicionales, como las sulfonilureas, que se ha asociado con frecuente hipoglicemias y aumento de peso en el anciano, por esto los fármacos innovadores ofrecen mayor seguridad y beneficios metabólicos. Todo esto hace que se refuerce la utilidad de usar terapias con beneficios más allá del control glicémico.

Las guías actualizadas de la Asociación Americana de Diabetes del 2025, integran estos avances y dedican una sección específica al manejo de personas adultas mayores, donde se promueve un enfoque centrado en los denominados “4M”: estado mental, movilidad, medicamentos y metas significativas para el paciente (3), este abordaje enfatiza la individualización de objetivos, simplificación terapéutica y a la vez también hace hincapié en la flexibilización de regímenes complejos, de manera que el manejo del adulto mayor con base en guías actuales procura preservar la función física y cognitiva y a la vez reduce la carga de tratamiento y evitan las complicaciones de una terapia agresiva.

Por lo cual esta revisión bibliográfica se sustenta en la necesidad de integrar la evidencia científica más actual acerca del manejo farmacológico de la diabetes en la persona adulta mayor, bajo un enfoque funcional e individualizado. Considerando el impacto del envejecimiento poblacional descrito por la OMS (1) y el aumento sostenido de la prevalencia

de diabetes documentado tanto a nivel local como internacional, que evidencia la importancia de disponer de análisis críticos que orienten el abordaje terapéutico de este grupo etario (2).

Los Estándares de Atención en Diabetes 2025 de ADA subrayan la importancia de individualizar las decisiones clínica según el estado funcional, cognitivo y social del paciente (3). Bajo esta perspectiva, el presente trabajo busca ofrecer una síntesis actualizada, sin pretender ser normativa, que aporte insumos valiosos para apoyar las decisiones en la práctica clínica, fundamentándose en seguridad, eficacia y coherencia principios clave de atención geriátrica contemporánea.

## **CAPÍTULO 1. MECANISMOS DEL ENVEJECIMIENTO Y CAMBIOS FISIOLÓGICOS, METABÓLICOS Y ENDOCRINOS.**

### **1.1 Mecanismos del envejecimiento: enfoque molecular, celular y sistemático.**

El envejecimiento es un proceso biológico universal, progresivo y multifactorial, que se caracteriza por un deterioro gradual de la función fisiológica y una pérdida de homeostasis a nivel celular, tisular y sistémica. Aunque se trata de un fenómeno natural e inevitable, no se manifiesta de igual manera en todos los individuos, ni afecta a todos órganos por igual. Esta determinado por una compleja interacción de factores genéticos, epigenéticos, metabólicos, ambientales y conductuales (7).

El concepto de edad biológica (EB) ha emergido como una medida más precisa del deterioro funcional del organismo que la edad cronológica (EC), al correlacionarse de manera más estrecha con la morbilidad y mortalidad individuales (7). La EB permite estimar el riesgo de enfermedades relacionadas con el envejecimiento a través de diversos biomarcadores, como la longitud de los telómeros, parámetros clínicos y, especialmente, la metilación del ADN, considerada actualmente como un marcador relevante, robusto y validado (8). A diferencia de EC, los cálculos de la EB basados en sistemas orgánicos específicos ofrecen una mejor aproximación a la carga fisiológica global. Su incorporación en la práctica clínica podría mejorar la estratificación del riesgo y la personalización terapéutica, especialmente en enfermedades como la DM-2, donde el envejecimiento acelerado contribuye a una mayor vulnerabilidad y heterogeneidad en la evolución. De este modo, la diferencia entre EB y EC permite establecer el aceleramiento del envejecimiento, la sincronización de ambas edades, o el des aceleramiento del envejecimiento.

Diversas investigaciones han evidenciado que las personas con diabetes mellitus presentan una EB significativamente mayor que su EC, reflejando un envejecimiento acelerado. En un análisis poblacional realizado mediante el método de Klemnera y Doubal (KDM), se ha reportado que le EB es un promedio de 3 años mayor en personas prediabéticas y hasta 12 años mayor en individuos con DM-2, en comparación con controles de la misma edad y sexo. Los principales determinantes de esta aceleración son la hemoglobina

glicosilada (A1C) y la presión sistólica. Sin embargo, a su vez la EB en DM-2 tiene una alta heterogeneidad interindividual, influida por factores como el envejecimiento diferencial de los tejidos relacionados con la homeostasis glicémica, y por variables clínicas y terapéuticas específicas. Además, se ha demostrado que la EB es un biomarcador modificable, susceptible de mejorar mediante el adecuado control glicémico, de la hipertensión o dislipidemia, lo que la convierte en una herramienta útil para valorar el riesgo y orientar intervenciones en la población adulta mayor (8).

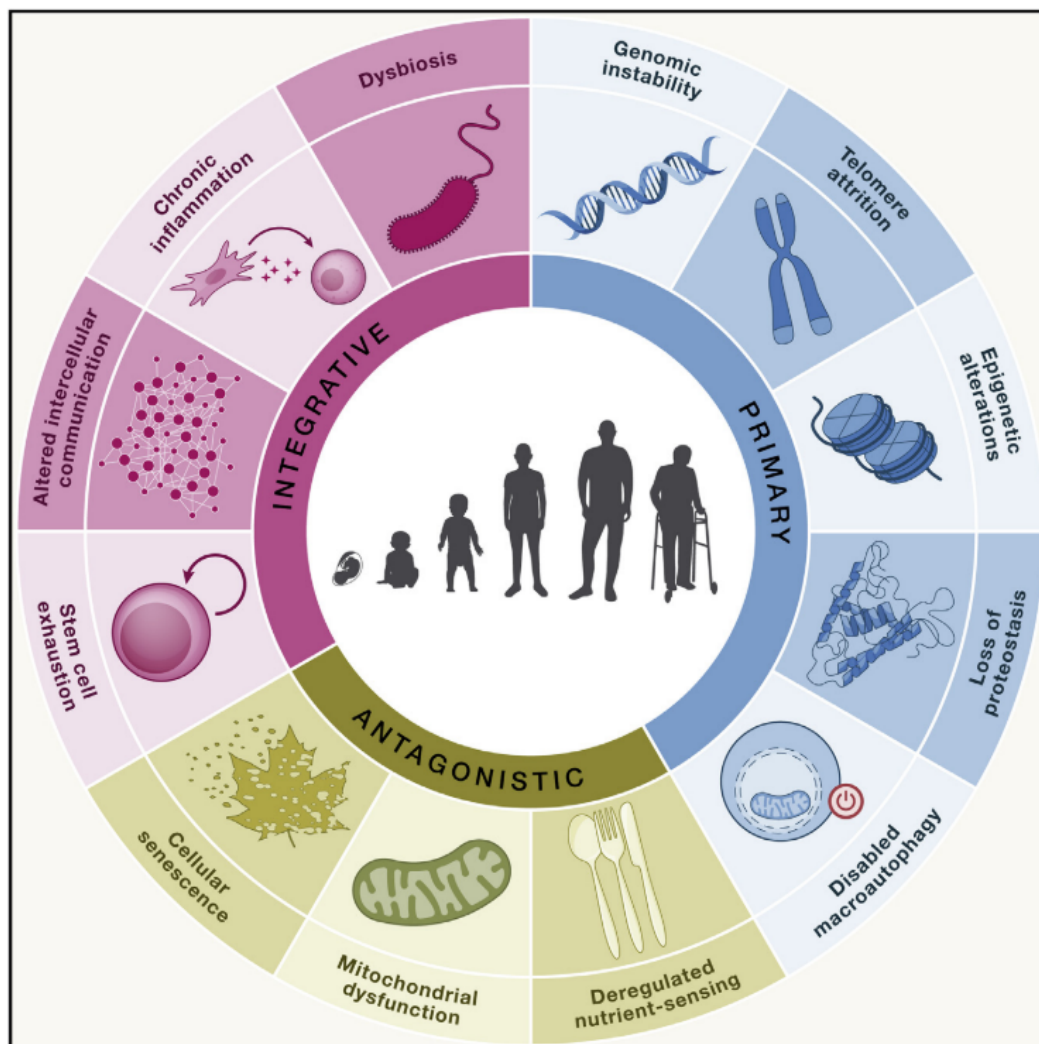
Es bien conocido, que el envejecimiento se asocia con un aumento en la incidencia de enfermedades crónicas como enfermedad de Alzheimer, Parkinson, enfermedades cardiovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), osteoporosis y DM-2, constituyéndose como uno de los principales factores de riesgo para su desarrollo. Esta relación se vuelve aún más evidente a partir de los 60 años, cuando la multimorbilidad se vuelve prevalente (9). En el caso de los adultos mayores con DM-2, la carga clínica o deterioro se ve intensificado por la coexistencia de comorbilidades como la hipertensión, dislipidemia, obesidad, lo que aumentan el riesgo de eventos adversos y reflejan la influencia de los mecanismos biológicos del envejecimiento en la disfunción sistémica (7).

En las últimas décadas, se han identificado múltiples mecanismos biológicos que explican el envejecimiento, conocido como “marcas o huellas”. Estos procesos, interconectados entre sí, abarcan desde daños moleculares acumulativos hasta disfuncionales celulares y sistemáticas, y constituyen una base teórica (10).

Algunos investigadores propusieron una organización jerárquica de estas “marcas o huellas” del envejecimiento. Los Primarios como lo es la inestabilidad genómica o la pérdida de proteos-tasis, los Antagónicos, como la senescencia celular o la desregulación de nutrientes, y los Integradores, como la inflamación crónica o disbiosis (figura 1). Esta clasificación refleja como los daños no corregidos a nivel molecular y celular conducen a fallos funcionales a gran escala, impulsando la aparición de enfermedades relacionadas con la edad como los es la diabetes (7,11).

**Figura 1.**

*Esquema de los 12 rasgos del envejecimiento, agrupados en tres categorías: primarios, antagonísticos e integradores.*



Fuente: Adaptado de Lopez-Otín et al., 2023.

### **Mecanismos moleculares**

El envejecimiento se explica mediante diversos mecanismos biológicos interdependientes, organizados en tres niveles jerárquicos: molecular (daño genómico, telómeros cortos, alteraciones epigenéticas, pérdida de proteostasis, disfunción mitocondrial, autofagia deficiente), celular (senescencia, agotamiento de células madre, disrupción en la señalización celular) y sistémico (desregulación nutricional, disbiosis,

inflamación crónica). Esta estructura refleja la progresión del daño desde lo molecular hacia la disfunción generalizada (11).

### ***Inestabilidad genómica***

La inestabilidad genómica es uno de los pilares del envejecimiento, caracterizado por una acumulación progresiva de daño en el ADN, tanto nuclear como mitocondrial, debido a errores replicativos, exposición a agentes genotóxicos, estrés oxidativo o fallas en los mecanismos de reparación. Esta pérdida de integridad genómica compromete la funcionalidad celular y puede activar respuestas como senescencia, la apoptosis o incluso la transformación maligna, contribuyendo al deterioro tisular y la disfunción sistémica. Con el tiempo, estos daños acumulativos alteran la expresión génica y el equilibrio celular, favoreciendo la aparición de enfermedades crónicas relacionadas con personas longevas, como la DM-2, las enfermedades neurodegenerativas y el cáncer (11).

En tejidos metabólicamente activos como el hígado, el páncreas o el tejido adiposo, la inestabilidad genómica puede modificar la expresión génica y afectar funciones celulares esenciales, alterando directamente la homeostasis energética y glicémica (7). Estos efectos son especialmente relevantes en el contexto de la DM-2, donde el deterioro genómico agrava la resistencia a la insulina, la disfunción de las células  $\beta$  del páncreas y la inflamación crónica.

Una enzima clave en este proceso es la sirtuina-6 (SIRT6), que participa en la reparación del ADN y en la regulación del metabolismo. Estudios en modelos murinos han demostrado que la sobreexpresión de SIRT6 reduce la inestabilidad genómica, mejora la reparación de rupturas de doble hebra y prolonga la longevidad, efectos que también se asocian con una mejoría del metabolismo de la glucosa y la homeostasis energética (7).

Asimismo, análisis comparativos entre especies han revelado una correlación inversa entre la tasa de mutaciones somáticas y la longevidad, lo que sugiere que una reparación genómica eficiente contribuye a una vida más prolongada. En humanos, los centenarios presentan una menor carga de mutaciones somáticas y germinales, lo que apunta a mecanismos más eficaces de mantenimiento del genoma (11).

El ADN mitocondrial (ADNm), por su parte, es particularmente vulnerable al daño debido a su proximidad al sitio de producción de especies reactivas de oxígeno, su alto recambio y la carencia de histonas protectoras. El daño en el ADNm puede comprometer la función mitocondrial y liberar fragmentos mutados al medio extracelular, lo cual se ha relacionado con inflamación sistémica, envejecimiento acelerado y enfermedades metabólicas como lo es la DM-2 (10).

### ***Disfunción de los telómeros***

Los telómeros son estructuras ubicadas en los extremos de los cromosomas, formadas por ADN no codificante y proteínas protectoras, cuya función es preservar la estabilidad genómica durante la replicación celular. Con cada división, los telómeros se acortan progresivamente, y al alcanzar una longitud crítica que es conocida como el límite Hayflick, se activa una respuesta de daño al ADN que puede desencadenar senescencia, apoptosis o disfunción celular (11).

Este acortamiento telomérico se ve acelerado por factores como el estrés oxidativo, la inflamación crónica, la hiperglicemia y disfunciones mitocondriales. Cuando los telómeros ya no logran asociarse adecuadamente con sus proteínas de protección, los extremos cromosómicos quedan expuestos, provocando inestabilidad genómica y arresto del ciclo celular. Esta disfunción contribuye no solo a la pérdida del potencial regenerativo tisular; sino también, a un estado proinflamatorio persistente, promoviendo el envejecimiento orgánico y la aparición de enfermedades crónicas con la edad (7).

A diferencia de la inestabilidad genómica, que puede promover la aparición de cáncer, el acortamiento crítico de los telómeros puede funcionar como un mecanismo de defensa al detener la proliferación celular mediante la senescencia replicativa. No obstante; cuando este mecanismo protector falla, sea que se vuelva excesivo o disfuncional, se asocia con enfermedades de envejecimiento prematuro, como la fibrosis pulmonar idiopática o la anemia aplásica, al limitar la capacidad replicativa de los tejidos implicados (11).

En el contexto de la DM-2, múltiples estudios han evidenciado telómeros significativamente más cortos en paciente con esta patología en comparación con controles sanos. La presencia de hiperglicemia sostenida, el estrés oxidativo y el estado inflamatorio crónico, característico de la DM-2, aceleran el acortamiento telomérico, lo que a su vez se asocia con mayor rigidez vascular, daño endotelial y deterioro funcional en órganos blanco como el riñón, el páncreas y el sistema cardiovascular. Adicionalmente, se ha reportado una menor actividad de la enzima telomerasa en personas con DM-2, lo que limita los mecanismos compensatorios naturales para mantener la longitud telomérica (8).

Por ende; la disfunción telomérica constituye un vínculo relevante entre el envejecimiento y deterioro metabólico, posicionándose como un marcador emergente de vulnerabilidad biológica y una posible diana terapéutica en el abordaje integral de personas mayores con diabetes.

### ***Alteraciones epigenéticas***

Las alteraciones epigenéticas constituyen uno de los pilares primarios del envejecimiento y hacen referencia a modificaciones heredables en la expresión génica que no implican cambios en la secuencia del ADN. Entre los principales mecanismos implicados se incluyen: la metilación del ADN, las modificaciones postraduccionales de histonas, la remodelación de la cromatina y la desregulación de la maquinaria transcripcional. Estos procesos, aunque potencialmente reversibles, desempeñan un papel central en la pérdida progresiva de la identidad celular, la disfunción tisular y la aparición de enfermedades relacionadas con la edad, como el cáncer, los trastornos neurodegenerativos y DM-2 (7,11).

En el caso de la DM-2, se ha documentado una aceleración y mayor magnitud de estos cambios epigenéticos, lo que sugiere una asociación directa entre la disrupción de la regulación epigenética y el envejecimiento prematuro observado en esta población. Particularmente; la metilación del ADN ha emergido como uno de los biomarcadores más robustos para estimar la EB, superando en precisión a otros indicadores tradicionales. Estos estudios recientes indican que en personas con DM-2, la EB estimada mediante patrones

epigenéticos pueden superar significativamente la EC, reflejando una mayor carga fisiológica y un riesgo incrementado de complicaciones metabólicas y sistémicas (8).

**a) Metilación del ADN:** La metilación del ADN, particularmente en dinucleótidos CpG, regula la expresión génica al reclutar proteínas represoras o impedir la unión de factores de transcripción. Con el envejecimiento, se produce una hipo metilación global junto con hipermetilación focal en genes supresores de tumores. Este fenómeno, denominado “deriva genética” propuesto por Hovarth en 2013, basado en patrones específicos de metilación, ha demostrado ser útil para predecir la EB, la esperanza de vida y el riesgo de enfermedades crónicas (8).

**b) Modificación de Histonas:** Las modificaciones postraduccionales de histonas, como la acetilación y metilación, alteran la compactación de la cromatina y regulan la transcripción génica. Durante el envejecimiento, se observa una pérdida global de histonas y una alteración de sus patrones de modificación, que afecta negativamente la homeostasis celular. En particular, enzimas como las sir-tuinas (SIRT1, SIRT3 y SIRT7), han demostrado modular de manera positiva la longevidad, la estabilidad genómica y la función metabólica, mientras que su deficiencia se asocia con envejecimiento acelerado y disfunciones mitocondriales (7).

**c) Remodelación de la cromatina:** La remodelación de la cromatina, mediada por complejos dependientes de ATP, reorganiza la posición de los nucleosomas, facilitando o restringiendo el acceso a la maquinaria transcripcional. En la vejez, esta reorganización tiende a una pérdida de heterocromatina, mayor accesibilidad del ADN y expresión aberrante de genes. Además; es estrés mitocondrial reduce los niveles de acetil-CoA, lo que disminuye la acetilación de histonas y favorece la desestabilización epigenética (11).

**d) Alteraciones transcripcionales:** El envejecimiento también se asocia con un aumento en la transcripción de elementos repetitivos y acumulación de ARN bicatenario, lo que activa vías inmunes innatas e inflamación crónica, particularmente en enfermedades

neurodegenerativas. Esta disrupción transcripcional refleja un control epigenético comprometido y agrava la pérdida de identidad y funcionalidad celular (10).

Cabe destacar que muchas de estas modificaciones epigenéticas son potencialmente modulables mediante intervenciones farmacológicas o estrategias basadas en el estilo de vida, lo que ofrece una oportunidad terapéutica para mitigar el impacto del envejecimiento biológico y reducir la vulnerabilidad en adultos mayores con DM-2.

### ***Pérdida de proteostasis***

La pérdida de proteostasis o mantenimiento de la homeostasis proteica, es esencial para preservar la funcionalidad celular, ya que regula el correcto plegamiento, ensamblaje, tráfico y degradación de las proteínas. Este sistema se sustenta en redes coordinadas de chaperonas moleculares, mecanismos de control de calidad y sistemas de degradación como ubiquitina-proteosoma. Con el envejecimiento, esta red se ve comprometida, lo que resulta en una pérdida progresiva de la capacidad celular para gestionar proteínas dañadas o mal plegadas (11).

Durante este proceso, se acumulan proteínas oxidadas, glicadas, ubiquitinizadas o mal plegadas que no pueden ser eficientemente degradadas, formando agregados tóxicos intracelulares o depósitos extracelulares como las placas amiloides, que son característicos de enfermedades neurodegenerativas y metabólicas relacionadas con la edad (7). Para contrarrestar este desequilibrio, las células activan mecanismos adaptativos como la respuesta del retículo endoplásmico a proteínas mal plegadas (UPR), que regulan su síntesis y facilita su degradación. Sin embargo, con la edad, la capacidad de estos sistemas también disminuye.

Uno de los principales mecanismos protectores incluye las chaperonas, que asisten en el plegamiento correcto de las cadenas peptídicas nacientes y previene agregados prematuros. A medida que el estrés oxidativo y la carga proteica aumentan con la edad, la eficiencia de estas chaperonas disminuye, contribuyendo aún más a la disfunción proteica (10). Por otro lado, la actividad de la proteasoma declina, favoreciendo la acumulación de sustratos que no

pueden ser reciclados. Esta pérdida de control de calidad proteica también se ve exacerbada por fallos en la traducción, daño oxidativo acumulado y una producción defectuosa de proteínas.

En el contexto de la DM-2, la disfunción de proteos-tatica cobra especial relevancia. La hiperglicemia crónica favorece la glicación no enzimática de proteínas (formación de productos finales de glicación avanzada, AGEs), lo que acelera el deterioro proteico y promueve una retroalimentación inflamatoria y oxidativa. Este estado de estrés metabólico contribuye no solo al envejecimiento acelerado; sino también a complicaciones micro y macrovasculares, vinculando directamente la pérdida de la proteos-tasis con la fisiopatología de la DM-2 en el adulto mayor (8).

### ***Disrupción de la autofagia***

La autofagia es un proceso celular altamente conservado que permite la degradación y reciclaje de componentes intracelulares, incluyendo proteínas dañadas, organelas disfuncionales y agregados citotóxicos, a través del sistema lisosomal. Este mecanismo es esencial para mantener la homeostasis celular, especialmente bajo condiciones de estrés metabólico o energético, y desempeña un papel clave en la regulación del envejecimiento, y la prevención de enfermedades crónicas (7,11).

Durante el envejecimiento, la eficiencia de la autofagia disminuye de manera progresiva. Esta disfunción conduce a la acumulación de desechos y organelos dañados, particularmente mitocondrias disfuncionales (mitofagia insuficiente), que a su vez generan estrés oxidativo, inflamación y deterioro tisular. La pérdida de este sistema de limpieza celular favorece la disrupción del equilibrio proteico, energético y estructural, lo que compromete la viabilidad celular y acelera el envejecimiento de tejidos clave como el músculo esquelético, el hígado, el páncreas y el sistema nervioso (10).

El compromiso de la autofagia tiene implicaciones directas en la fisiopatología de la DM-2, ya que es una enfermedad estrechamente relacionada con el envejecimiento. En condiciones normales, la autofagia contribuye a preservar la funcionalidad de las células  $\beta$

pancreáticas y la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos. Sin embargo; en DM-2, la exposición sostenida a hiperglicemia, lipotoxicidad y estrés oxidativo inhibe la autofagia a través de la activación persistente de la vía mTOR y otras alteraciones de señalización celular (9). Esto reduce la capacidad del organismo para contrarrestar el daño celular, favoreciendo la apoptosis de las células  $\beta$ , la disfunción mitocondrial y el deterioro del metabolismo glicémico.

Asimismo; estudios experimentales han demostrado que la inducción farmacológica o nutricional de la autofagia, por ejemplo, mediante restricción calórica, ejercicio o moduladores del eje AMPK-mTOR, pueden mejorar la sensibilidad a la insulina, reducir la inflamación y retrasar la progresión de la DM-2 en modelos animales y humanos. Por lo tanto, la restauración de los mecanismos autofágicos representa una vía prometedora para modular el envejecimiento metabólico y mejorar el manejo clínico del adulto mayor con diabetes (8).

### ***Disfunción mitocondrial***

La disfunción mitocondrial representa uno de los mecanismos celulares más importantes en el proceso de envejecimiento y un punto de convergencia entre la senescencia y el desarrollo de enfermedades crónicas como lo es la diabetes, especialmente en adultos mayores. Las mitocondrias, más allá de su función bioenergética, están implicadas en la regulación de la apoptosis, el metabolismo celular, la señalización inflamatoria y el equilibrio entre especies reactivas de oxígeno y mecanismos antioxidantes. Su deterioro progresivo, determinado por factores genéticos como epigenéticos, contribuye de forma significativa al declive funcional asociado al envejecimiento (7,11).

Desbalance en el control de calidad mitocondrial: El mantenimiento de la homeostasis mitocondrial depende de un equilibrio dinámico entre la biogénesis mitocondrial y la degradación selectiva de mitocondrias dañadas, proceso conocido como mitofagia. Este sistema de control de calidad asegura la renovación de organelas funcionales y evita la acumulación de estructuras disfuncionales. Con la edad, se observa una disminución en la expresión de proteínas clave involucradas en la mitofagia, lo cual lleva a una reducción en el

recambio mitocondrial, alteraciones en su dinámica y acumulación de organelos dañados que favorecen la senescencia celular (8). Este desequilibrio se acentúa en la DM, donde el estrés metabólico crónico compromete más la eficiencia de estos mecanismos, perpetuando el daño mitocondrial e inflamación celular persistente.

Desorden en el metabolismo energético mitocondrial: las alteraciones relacionadas con el envejecimiento afectan directamente fosforilación oxidativa, reduciendo la producción de ATP y alteración la relación  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$ . Se ha documentado una disminución progresiva de los niveles de  $\text{NAD}^+$  con la edad, lo que impacta negativamente la reparación del ADN, la actividad de las sir-tuinas y la eficiencia metabólica mitocondrial (7). En modelos preclínicos, la restauración del  $\text{NAD}^+$  ha mostrado efectos beneficiosos en la función mitocondrial, favoreciendo la mitofagia y retrasando el deterioro asociado al envejecimiento. En el contexto de la DM-2, estas alteraciones en el metabolismo energético contribuyen a la resistencia a la insulina, la disfunción celular y la progresión de complicaciones microvasculares.

Aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS): las mitocondrias son la principal fuente endógena de ROS, las cuales en niveles fisiológicos participan en funciones celulares clave como la modulación de rutas de señalización de dependientes del estado oxidativo, la regulación de la expresión génica y la apoptosis. No obstante, el envejecimiento mitocondrial se asocia con un incremento sostenido de la producción de ROS, sobrepasando las capacidades antioxidantes endógenas y generando un estado de estrés oxidativo crónico (11). Este desequilibrio daña proteínas, lípidos, y ADN mitocondrial, comprometiendo aún más la función bioenergética. Estudios recientes han planteado que, más allá del daño oxidativo, las mutaciones acumuladas en el ADN mitocondrial por errores de replicación también juegan un papel importante en el deterioro celular. En adultos mayores con DM-2, el estrés oxidativo exacerbado contribuye al deterioro funcional de órganos blanco como el páncreas, el endotelio y el sistema nervioso central.

Con lo anteriormente mencionado, se evidencia que la disfunción mitocondrial constituye un mecanismo clave que enlaza el envejecimiento celular, el deterioro metabólico

y la progresión de enfermedades como la DM-2. Su adecuado abordaje representa también una vía prometedora de investigación de estrategias terapéuticas anti-envejecimiento, especialmente en poblaciones geriátricas.

### **Mecanismos celulares**

Además de los cambios moleculares ya previamente descritos, el envejecimiento se caracteriza por una serie de alteraciones a nivel celular que comprometen la capacidad funcional de los tejidos y a su vez favorecen la aparición de patologías crónicas como la diabetes. Entre estos mecanismos celulares se incluyen la senescencia celular, el agotamiento progresivo de células madre, la alteración de la comunicación intercelular y la pérdida de la capacidad regenerativa. Estos procesos comprometen la renovación celular y perpetúan un entorno inflamatorio crónico, lo que lleva a un deterioro funcional acelerado. Su interacción con los mecanismos moleculares amplifica el impacto del envejecimiento sobre la homeostasis del organismo. En adultos mayores con DM-2, estos cambios adquieren una relevancia particular, que contribuyen a la progresión de la enfermedad, la disminución de la respuesta terapéutica y el incremento de complicaciones (7,8,11).

### ***Senescencia celular***

La senescencia celular es un estado de detención estable y permanente del ciclo celular, que surge como respuesta a daños agudos o crónicos. Puede clasificarse en dos grandes categorías: senescencia replicativa, relacionada con el acortamiento progresivo de los telómeros tras múltiples divisiones celulares; y la senescencia inducida por estrés, que ocurre como consecuencia de estímulos patológicos como el daño al ADN, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, la señalización oncogénica o incluso desregulación de nutrientes (8,11). Ambas formas comparten vías moleculares que convergen en el arresto del ciclo celular y en la adquisición del denominado fenotipo asociado a la senescencia (SASP).

A nivel fisiológico, la senescencia desempeña un rol beneficioso como mecanismo supresor de tumores y en la reparación localizada. Sin embargo durante el envejecimiento o en condiciones de daño crónico, la capacidad del sistema inmunitario para eliminar las células senescentes se ve comprometida. Como resultado, estas células se acumulan en

diversos tejidos, especialmente fibroblastos, células endoteliales e inmunes, generando un ambiente tisular disfuncional, proinflamatorio y profibrótico (7).

El SASP implica la secreción de múltiples mediadores biológicamente activos, incluyendo citocinas inflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 y TGF- $\beta$ , que pueden modificar el comportamiento de células vecinas mediante mecanismos autocrinos y paracrinos. Este fenómeno da lugar a lo que se ha denominado senescencia secundaria, es decir, la inducción de la senescencia en células adyacentes no dañadas, perpetuando el deterioro tisular. Además, el SASP estimula la producción de ROS, altera el sistema autofagia-lisosoma y modula la respuesta inmunitaria local, favoreciendo procesos de inflamación crónica (8).

En el adulto mayor con DM-2, la senescencia celular se convierte en un fenómeno patológico de especial importancia. Se ha observado un incremento en la carga de células senescentes en tejido adiposo, páncreas, endotelio vascular y sistema inmunológico, lo cual favorece la resistencia a la insulina, la disfunción de células  $\beta$  pancreáticas, la progresión de la hiperglicemia y el deterioro vascular crónico. Asimismo, su interacción con otros mecanismos del envejecimiento, como la disfunción mitocondrial y la alteración epigenética, refuerza su papel central en la fisiopatología metabólica del envejecimiento (11).

Por estas razones, la senescencia celular ha emergido como una diana terapéutica, en especial los senolíticos, agentes farmacológicos capaces de eliminar selectivamente células senescentes, y los senomorfos, que modulan el SASP sin inducir apoptosis, han demostrado beneficios en modelos animales, mejorando parámetros metabólicos, reduciendo la inflamación crónica y restaurando parcialmente la función tisular. Su aplicación en adultos mayores con DM-2 se perfila como una estrategia emergente para mitigar el deterioro funcional progresivo y mejorar los desenlaces clínicos.

### ***Agotamiento de células madre***

Uno de los eventos celulares más característicos del envejecimiento es la reducción del número y la funcionalidad de las células madre, afectando la regeneración y el equilibrio tisular a largo plazo. Las células madre adultas, como las hematopoyéticas, mesenquimales,

neurales y musculares, sufren con la edad una disminución en número, plasticidad y respuesta a señales homeostáticas, debido a la acumulación de daño genético, estrés oxidativo, alteraciones epigenéticas y una exposición sostenida a señales inflamatorias (11).

Cada órgano tiene estrategias particulares de reparación. En órganos como el hígado, el páncreas o el pulmón, donde la renovación celular es limitada en condiciones basales, se activa un proceso de dediferenciación inducida por daño que permite a células no madre reactivar programas embrionarios y regenerar tejidos. Sin embargo, la pérdida progresiva de esta plasticidad con la edad compromete dicha capacidad, reduciendo la eficacia de los mecanismos reparativos (7).

En el envejecimiento, procesos fundamentales como la autofagia y el equilibrio en la división celular de las células madre se ven alterados. La reducción de la autofagia en células madre mesenquimales y hematopoyéticas favorece la acumulación de mitocondrias disfuncionales y genera un estado de activación metabólica anómala, que promueve diferenciaciones erráticas, como el sesgo mieloides en la médula ósea, y disminuye la capacidad de auto renovación. Paralelamente, la pérdida del equilibrio entre la división simétrica (para mantener el reservorio celular) y la división asimétrica (que permite la diferenciación) contribuye al agotamiento prematuro del microambiente o a la expansión desorganizada de células disfuncionales. Ambas alteraciones se han vinculado con enfermedades relacionadas con la edad y con una pérdida global de la capacidad regenerativa tisular. Estudios preclínicos han demostrado que la reactivación de la autofagia puede restaurar parcialmente la función de células madre envejecidas, mejorando su diferenciación osteogénica y la homeostasis de tejidos (8).

En adultos mayores con DM-2, el agotamiento de las células madre se ve aumentado por factores como la hiperglicemia crónica, el estrés oxidativo y la inflamación sistémica, que afectan negativamente el microambiente tisular y promueve un fenotipo senescente en poblaciones clave como las células madre mesenquimales del tejido adiposo y la médula ósea (7,8). Estas alteraciones reducen su capacidad de proliferación, diferenciación y secreción de factores tróficos, lo que contribuye a complicaciones en la población longeva, como lo son

la sarcopenia, la disfunción osteoarticular, retraso en la cicatrización de heridas y deterioro vascular progresivo (11).

Ante este panorama, han surgido estrategias terapéuticas orientadas a preservar o restaurar la función de células madre, tales como la reprogramación epigenética, la modulación de vías metabólicas como mTOR y AMPK, la reactivación de la autofagia y el uso de terapias celulares con células madre alogénicas. Aún en fase experimental, estas estrategias podrían contribuir significativamente a la mejora de la regeneración tisular en adultos mayores con DM-2 (7,8).

### ***Alteración de la comunicación intercelular***

La comunicación intercelular es esencial para la coordinación de funciones biológicas, tanto a nivel tisular como sistémico. Esta interacción puede darse a través de factores solubles (citocinas, hormonas, neurotransmisores), vesículas extracelulares, uniones intercelulares, señales paracrinas o incluso transferencia de orgánulos. Sin embargo, con el envejecimiento, estos mecanismos sufren múltiples alteraciones que comprometen la homeostasis, favorecen la inflamación crónica y contribuyen al deterioro funcional (11).

En particular, se ha documentado la disrupción de vías clave de señalización neuroendocrina y hormonal, como los ejes insulina/IGF-1, renina angiotensina, adrenérgico y dopaminérgico, así como las hormonas sexuales. Estas alteraciones afectan procesos como la inmunovigilancia, la regulación metabólica y la respuesta frente a estrés, y se asocian con una mayor susceptibilidad a infecciones, cáncer y disbiosis intestinal (7).

Además, se han identificado alteraciones en la función de vesículas extracelulares, como los exosomas, los cuales transportan ARN, proteínas y lípidos que modulan respuestas inmunológicas, metabólicas y regenerativas. Con la edad, su composición y funcionalidad cambian, lo que interfiere con la señalización entre células mesenquimales, endoteliales e inmunitarias. También se ha observado una disminución de la eficiencia de señales paracrinas y de mecanismo como la transferencia intercelular de mitocondrias a través de nanotubos,

procesos que están regulados por vías como la mTOR, que a su vez también se ven desregulados en el envejecimiento (12).

En conjunto; estas alteraciones en la comunicación celular no solo deterioran la coordinación tisular, sino que también contribuyen a la progresión de enfermedades como DM-2, al potencial la inflamación, dificultar la regeneración y alterar las respuestas adaptativas del organismo.

### **Mecanismos sistemáticos**

Además de los mecanismos moleculares y celulares ya previamente explicados, el envejecimiento conlleva alteraciones sistemáticas que afectan la función integrada del organismo. Estos mecanismos comprometen la comunicación entre órganos, la regulación endocrina, inmune y metabólica, y la capacidad del cuerpo para mantener la homeostasis frente a estímulos internos y externos. Su progresivo deterioro contribuye a la vulnerabilidad del adulto mayor y agrava la evolución de enfermedades crónicas como la DM-2.

### ***Desregulación de la detección de nutrientes***

La detección de nutrientes es un sistema altamente conservado que permite al organismo percibir y responder a señales energéticas, hormonales y metabólicas, asegurando la homeostasis celular y sistemática. Es una red que incluye ligandos extracelulares como insulina y el factor similar a la insulina (IGFs), así como cascadas de señalización intracelular que regulan funciones esenciales como el metabolismo, la reparación del ADN, la proliferación celular y la longevidad (11).

Uno de los ejes centrales de esta red es el eje somato-trópico, que involucra la interacción entre el hipotálamo, la hipófisis y los órganos blanco. Este eje coordina la disponibilidad de nutrientes con las respuestas celulares a través de vías como insulina/IGF-1, mTOR, AMPK y sir-tuinas. Con la edad, estas vías se desregulan, comprometiendo la sensibilidad metabólica, promoviendo la inflamación y acelerando el deterioro tisular (7).

En particular, la señalización IGF-1 activa la vía PI3K-Akt, que regula factores de transcripción como FOXO, relacionados con longevidad, apoptosis y reparación del ADN, y la familia E26, que participa en la proliferación y diferenciación celular. Los niveles de IGF-1 alcanzan su punto máximo en la juventud y disminuyen con la edad. Estudios en modelos animales han demostrado que la inhibición de esta vía en etapas avanzadas puede extender la longevidad y mejorar la inmunovigilancia; mientras que, en humanos, niveles bajos de IGF-1 se han asociado con menor mortalidad y mejor función cognitiva en adultos mayores (8).

Por otro lado; el complejo mTOR, particularmente mTORC1, es un sensor anabólico activado por nutrientes como glucosa y aminoácidos, y por hormonas como la insulina. Cuando esta sobre activado, situación que es como en entornos de exceso calórico o en la DM-2, promueve el crecimiento celular y suprime la autofagia, lo que favorece la acumulación de daño intracelular y acelera el envejecimiento. Contrarrestando esto; AMPK, activado por un bajo estado energético (aumento del coeficiente AMP/ATP), inhibe mTORC1 y estimula procesos como la autofagia, la biogénesis mitocondrial y la defensa antioxidante (11).

La disfunción de estas vías metabólicas, ha sido vinculada con la aparición de enfermedades relacionadas con la edad, como la DM-2, y con la pérdida progresiva de la flexibilidad metabólica. En adultos mayores con diabetes, esta desregulación impide una respuesta adecuada a los cambios en la disponibilidad de nutrientes, agravando la resistencia a la insulina y contribuyendo a la progresión de complicaciones microvasculares, inflamatorias y neurodegenerativas (11).

En modelos animales, la inhibición farmacológica de mTORC1 con compuestos como la rapamicina ha demostrado prolongar la longevidad y mejorar marcadores de salud, incluso cuando se administra en la adultez. En humanos, se ha observado que puede aumentar la eficacia de la respuesta inmunitaria a vacunas y reducir la incidencia de infecciones respiratorias estacionales en personas mayores, aunque su uso clínico aún requiere

precaución por posibles efectos adversos, como la exacerbación de ciertas manifestaciones asociadas al envejecimiento (por ejemplo, cataratas) (11).

En síntesis; la desregulación de los sensores de nutrientes, representa un mecanismo sistemático central del envejecimiento, con profundas implicaciones en el desarrollo y progresión de la DM-2. La modulación farmacológica o dietética de estas vías representa una estrategia emergente para preservar la homeostasis metabólica y funcional en la vejez.

### ***Inflamación crónica***

Uno de los cambios sistémicos más relevantes del envejecimiento, es el estado progresivo de inflamación crónica de bajo grado, conocido como *inflammaging*. Este proceso se caracteriza por un aumento persistente, aunque moderado, de mediadores proinflamatorios como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  y proteína C reactiva, en ausencia de infección activa. Aunque inicialmente silencioso, este entorno inflamatorio deteriora la función tisular, afecta múltiples sistemas fisiológicos y favorece la aparición y progresión de enfermedades crónicas (11).

La fisiopatología de este fenómeno es multifactorial. Entre los principales contribuyentes se encuentran la acumulación de células senescentes con su fenotipo proinflamatorio (SASP), la activación continua del sistema inmune innato, la disfunción mitocondrial con sobreproducción de ROS, la autofagia deficiente y la desregulación de vías metabólicas como mTOR. Estos factores amplifican la inflamación basal, perpetúan el daño celular y aceleran el envejecimiento funcional (7,8).

Esta inflamación crónica no solo tiene manifestaciones sistémicas, sino que también contribuye directamente a enfermedades específicas vinculadas al envejecimiento, como la aterosclerosis, la neuro-inflamación, la osteoartritis y degeneración de discos intervertebrales. En este contexto, la DM-2 destaca como un factor que agrava la inflamación crónica. La hiperglicemia sostenida aumenta los niveles circulantes de citocinas proinflamatorias y biomarcadores como la IL-6 y PCR, los cuales también se consideran predictores de mortalidad en personas mayores. Esta inflamación metabólica crónica, contribuye a la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y una respuesta inmune desregulada,

amplificando el riesgo de enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y fragilidad funcional (8).

El envejecimiento conlleva un deterioro progresivo del sistema inmunitario, proceso conocido como inmunosenescencia, que se manifiesta por agotamiento de células T, la expansión de subpoblación proinflamatorias (TH1 Y TH7) y la pérdida de auto tolerancia, lo que incrementa la vulnerabilidad a infecciones, cáncer y enfermedades autoinmunes. Esta desregulación inmunológica favorece un entorno proinflamatorio sostenido, esta estrecha interacción con otras marcas del envejecimiento, como la autofagia deficiente, el SASP y el agotamiento de células madre, forman un círculo vicioso inflamatorio que perpetua el daño tisular y compromete la homeostasis sistémica (11).

### ***Desequilibrio del microbiota***

El microbiota intestinal cumple funciones esenciales en la digestión, la absorción y la detección de nutrientes, la producción de metabolitos bioactivos (como vitaminas, ácidos grasos de cadena corta y ácidos biliares secundarios), la protección frente a patógenos y la modulación del sistema inmunológico. Además, participa activamente en la comunicación bidireccional con el sistema nervioso central a través del eje intestino-cerebro. Con el envejecimiento, se observa una pérdida de diversidad microbiana, una menor abundancia de bacterias beneficiosas y un aumento de especies proinflamatorias, fenómeno conocido como disbiosis (11).

Este desequilibrio contribuye al aumento de la permeabilidad intestinal, la activación del sistema inmune innato y la entrada de endotoxinas en circulación, lo que favorece la inflamación sistémica. Además, se ha vinculado con la disfunción de la barrera hematoencefálica y la neuro-inflamación, que en conjunto promueven procesos de neurodegeneración. La disbiosis también se asocia con menor producción de butirato, un ácido graso de cadena corta clave para la salud epitelial, la regulación inmune y la homeostasis metabólica (7).

En personas mayores con DM-2, la disbiosis intestinal se ha relacionado con mayor resistencia a la insulina, estrés oxidativo y disfunción endotelial y alteración en la señalización de hormonas relacionadas con el metabolismo energético. Estos efectos pueden agravar el control glicémico y acelerar el deterioro funcional. Algunos estudios han encontrado que ciertos géneros bacterianos como bacteroides y parabacteroides, están asociados a mayor fragilidad y peores índices de salud en adultos mayores.

Curiosamente, se ha observado que las personas centenarias poseen perfiles microbianos únicos, lo que sugiere que la preservación de un microbiota diverso podría ser un factor de longevidad saludable. De hecho, la variabilidad microbiana tiende a mantenerse más alta en personas saludables, mientras que su pérdida se asocia con estados de inflamación crónica y mal pronóstico clínico.

La dieta, la polifarmacia, la falta de ejercicio y las enfermedades crónicas como la DM-2 son factores que agravan la disbiosis en la vejez. Por ello, estrategias como la modulación dietética, el uso de probióticos y prebióticos, y la investigación emergente sobre trasplantes de microbiota fecal, se plantean como herramientas potenciales para restaurar la eubiosis intestinal y mejorar la salud metabólica e inmunológica del adulto mayor (11,13).

## **1.2 Cambios fisiológicos y metabólicos con el envejecimiento.**

### **Cambios en la composición corporal durante el envejecimiento**

El envejecimiento y el metabolismo están íntimamente vinculados, y muchos de los cambios observados en la composición corporal con el paso de los años, como la sarcopenia y el aumento de la adiposidad central, tiene su origen en procesos biológicos fundamentales del envejecimiento (14). Estas transformaciones son progresivas y multifactoriales, afectando de forma directa la funcionalidad, la salud metabólica y la calidad de vida en la población adulta mayor. Su aparición responde tanto a mecanismo fisiológicos inherentes a la senescencia como a factores ambientales, conductuales y de estilo de vida, que han sido ampliamente documentados en la literatura científica.

Uno de los cambios más significativos es la pérdida de masa magra, en particular de masa esquelética, fenómeno conocido como sarcopenia. Este proceso inicia de forma progresiva, a partir de la cuarta o quinta década de vida y se acelera con el paso de los años, con una reducción estimada de 1-2% por año en la masa muscular esquelética, y una pérdida aún más acelerada de la fuerza muscular, conocida como dinapenia (14,15). A diferencia de la pérdida de masa, la disminución de la fuerza puede alcanzar tasas de 3% anual, lo que tiene implicaciones más directas sobre la funcionalidad, aumento del riesgo de caídas, fracturas y pérdida de la independencia, hospitalización y mortalidad en la población adulta mayor (16).

La etiología de la sarcopenia es multifactorial, involucrando no sólo el envejecimiento intrínseco del músculo esquelético, sino también factores como la resistencia anabólica, la disminución de la actividad física, el déficit proteico en la dieta, la disminución mitocondrial, la inflamación crónica de bajo grado y alteraciones hormonales (14). Estudios de imagen avanzados, como la resonancia magnética o la tomografía computarizada, han evidenciado además que esta pérdida muscular suele acompañarse de mioesteatosis, es decir, de infiltración grasa en el músculo, lo cual agrava la disfunción mecánica y metabólica del tejido (16).

El género como tal también influye en la presentación clínica de la sarcopenia. Si bien, tanto hombres como mujeres experimentan pérdida de masa muscular con la edad, los patrones de declive pueden diferir: los hombres tienden a perder masa muscular absoluta más rápidamente, mientras que las mujeres presentan una mayor proporción de pérdida relativa, especialmente después de la menopausia (15). Esta distinción tiene implicaciones para el diseño de estrategias preventivas y terapéuticas diferenciadas según sexo. La sarcopenia representa no sólo un marcador de envejecimiento biológico, sino también un factor determinante de vulnerabilidad geriátrica, por lo que su evaluación y abordaje deben ser considerados en la población adulta mayor.

En paralelo a la pérdida de masa magra, el envejecimiento se acompaña de un aumento progresivo en la masa grasa total, y a una redistribución del tejido adiposo. Este cambio se manifiesta por la acumulación de grasa visceral y ectópica (como en hígado, páncreas y

músculo esquelético), con una reducción concomitante de grasa subcutánea, especialmente en extremidades (16,17). Esta redistribución adiposa no sólo altera la composición corporal, sino que también tiene implicaciones metabólicas profundas; ya que, la grasa visceral es altamente activa desde el punto de vista endocrino y proinflamatorio, secretando adipocinas y citocinas que promueven la resistencia a la insulina, inflamación crónica de bajo grado y disfunción endotelial (14). Particular atención se le debe dar a la mieosteosis anteriormente mencionada, ya que no sólo compromete la calidad muscular y la contractibilidad, sino que también se asocia a una disminución del metabolismo oxidativo y un aumento del riesgo de complicaciones funcionales. Este tipo de grasa ectópica parece tener un papel clave en el desarrollo de enfermedades crónicas como DM-2, ya que va a contribuir a la disfunción metabólica muscular, uno de los principales órganos diana de la insulina.

La distribución adiposa también tiene diferencias según el sexo, se ha documentado que las mujeres mayores presentan una mayor proporción de grasa corporal total con predominancia gluteofemoral, mientras que los hombres tienden a conservar mayor masa muscular relativa y acumular más grasa visceral. No obstante, ambos sexos experimentan un aumento significativo en la grasa abdominal con el envejecimiento, fenómeno que se correlaciona con un mayor riesgo de enfermedades cardiovascular, insulinoresistencia y deterioro cognitivo (15). Estos patrones de distribución se ven influenciados por factores hormonales, como la disminución de estrógenos en mujeres postmenopáusicas y de testosterona en hombres mayores, y por cambios en la actividad física y el gasto energético basal.

Los estudios longitudinales han demostrado que, estos cambios pueden observarse incluso en ausencia de modificaciones importantes en el peso corporal, lo que subraya la importancia de evaluar la composición corporal más allá del índice de masa corporal (IMC), especialmente en personas mayores. La valoración exacta del tejido adiposo y su distribución permite un abordaje más individualizado y preventivo frente al desarrollo de enfermedades metabólicas, como la DM-2, así como el diseño de estrategias terapéuticas.

Otro componente importante dentro de los cambios asociados al envejecimiento es la disminución progresiva de la densidad mineral ósea, fenómeno que contribuye a la vulnerabilidad estructural del esqueleto. Este deterioro se manifiesta por una pérdida gradual de masa ósea y deterioro en la microarquitectura del tejido óseo, incrementando el riesgo de osteoporosis y fracturas por fragilidad, especialmente en mujeres debido al abrupto descenso en los niveles de estrógenos (14,16). Aunque frecuentemente no se incluye dentro de la composición corporal en sentido estricto, el tejido óseo forma parte integral del sistema musculoesquelético y su compromiso tiene repercusiones clínicas considerables, sobre todo cuando se asocia a sarcopenia, dando lugar al fenotipo osteosarcopénico.

Frente a estos cambios en la relación a la edad, la evidencia respalda la efectividad de estrategias de prevención centradas en el estilo de vida. La práctica regular de ejercicio físico, particularmente el entrenamiento de resistencia y de impacto controlado, ha demostrado ser una herramienta clave para mantener tanto la masa ósea como la muscular. Asimismo, una dieta adecuada en proteínas de alta calidad, calcio, vitamina D y otros micronutrientes, se asocian con mejores resultados en la composición corporal y salud ósea (17,18). No obstante; los estudios longitudinales señalan que, incluso en personas físicamente activas y con buenos hábitos de vida, ciertos cambios desfavorables como la acumulación de grasa visceral o la pérdida de masa ósea trabecular, son parcialmente inevitables con el paso de los años (14,19).

Desde una perspectiva clínica y funcional, estas transformaciones corporales tienen importantes implicaciones. La combinación de pérdida de masa muscular, aumento de la adiposidad visceral y disminución de la densidad ósea constituye un terreno propicio para desarrollo de síndromes geriátricos, fragilidad, discapacidad funcional y pérdida de la autonomía (15). De igual manera, estos cambios están estrechamente relacionados con el aumento en la incidencia de enfermedades crónicas no transmisibles, como lo es la DM-2, las enfermedades cardiovasculares y las patológicas osteoarticulares, convirtiéndose en un blanco prioritario de intervención en la geriatría preventiva.

### **Cambios endocrinos y metabólicos en los adultos mayores**

El envejecimiento conlleva una serie de alteraciones hormonales y metabólicas que afectan la homeostasis energética, la composición corporal y el metabolismo de la glucosa. Estos cambios, multifactoriales y progresivos, comprometen la capacidad del organismo para mantener un equilibrio glicémico adecuado, predisponiendo a los adultos mayores a enfermedades crónicas como la DM-2, la sarcopenia y el síndrome metabólico. En este contexto, los órganos metabólicamente activos como el páncreas y el hígado, desempeñan un papel fundamental.

Uno de los cambios más relevantes en el envejecimiento es la alteración en la secreción y acción de insulina, hormona central en el metabolismo de los carbohidratos. A medida que avanza la edad, se observa una disminución progresiva en la funcionalidad de las células  $\beta$  del páncreas, con una reducción tanto en la secreción basal como en la respuesta postprandial de insulina (20,21). Este deterioro secretor se atribuye, en parte, a una menor masa funcional de islotes pancreáticos, estrés oxidativo acumulado, disfunción mitocondrial y activación de respuestas inflamatorias locales que alteran la homeostasis insular (21, 22). Además, hay evidencia de una reducción en la expresión de genes claves para la síntesis y liberación de insulina, como PDX1 e INS, lo que contribuye al deterioro progresivo de la función  $\beta$  del páncreas (22).

En paralelo, se incrementa la resistencia periférica a la insulina, particularmente en el músculo esquelético y el tejido hepático. Este fenómeno reduce la captación de glucosa estimulada por la insulina y agrava la hiperglicemia postprandio. La resistencia a la insulina está estrechamente vinculada con el aumento de la adiposidad visceral, el estado inflamatorio crónico de bajo grado (*inflammaging*), la acumulación de lípidos intracelular (lipotoxicidad) y la disminución de la masa muscular asociada a la sarcopenia (14,23). Estos factores convergen para generar un entorno prodiabético que favorece el desarrollo de intolerancia a la glucosa y DM-2 en adultos mayores, incluso en ausencia de obesidad franca (15,21).

Por otra parte; el hígado, órgano esencial en la regulación metabólica, también sufre múltiples modificaciones funcionales con el envejecimiento. Uno de los hallazgos más

consistentes es la disminución de la sensibilidad hepática a la insulina, que impide suprimir eficazmente la gluconeogénesis durante el estado postprandial, contribuyendo a la hiperglicemia (23). Asimismo, se incrementa el depósito de lípidos en los hepatocitos, favoreciendo la aparición de esteatosis hepática relacionada con la edad, condición que se acompaña de inflamación local, activación del inflama-soma y disfunción mitocondrial hepática (14,21).

Este fenómeno, conocido como insulinoresistencia hepática, se ve agravado por la disminución del aclaramiento hepático de insulina y la alteración en los receptores y vías de señalización (como PI3K/AKT). Además, la disfunción hepatocelular se asocia con un perfil lipídico aterogénico, mayor secreción de VLDL y reducción de la oxidación de ácidos grasos, exacerbando el riesgo de síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares (20). La inflamación hepática subclínica puede también modular la respuesta inmune sistémica y progresión de comorbilidades crónicas frecuentes en la vejez, como DM-2, la enfermedad renal crónica y disfunción cognitiva.

Además de los cambios en el páncreas e hígado, el envejecimiento afecta otros ejes hormonales con implicaciones metabólicas:

La secreción de hormonas anabólicas como la hormona de crecimiento (GH) e IGF-1 disminuye de forma progresiva, lo que contribuye a la pérdida de masa magra y densidad ósea, además de alterar el metabolismo proteico y lipídico (20,22).

En las mujeres, la menopausia produce un descenso abrupto en los niveles de estrógenos, y en los hombres, la testosterona disminuye de forma gradual. Ambos cambios hormonales contribuyen a la distribución de la grasa corporal, la sarcopenia y el aumento de la resistencia a la insulina (15).

El eje tiroideo sufre modificaciones sutiles: disminuye de T3 libre y aumenta ligeramente la TSH, lo que incrementa la prevalencia de hipotiroidismo subclínico (22). En cuanto al eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, se observa una preservación de la secreción de

cortisol basal, pero con alteración en los ritmos circadianos y la respuesta al estrés, lo que puede afectar negativamente el control glicémico en situaciones agudas (20).

En conjunto, estos cambios endocrinos y metabólicos aumentan la susceptibilidad a enfermedades crónicas no transmisibles y deterioran la capacidad de adaptación metabólica en la vejez. El entendimiento de todas estas alteraciones endocrinológicas permite diseñar estrategias individualizadas que prioricen la preservación funcional de páncreas y el hígado, así como la prevención del deterioro metabólico progresivo.

## **CAPÍTULO 2. FUNDAMENTOS CLÍNICO-GERIÁTRICOS DE LA DIABETES EN EL ADULTO MAYOR.**

La comprensión de los fundamentos clínico-geriátricos de la diabetes en el adulto mayor es esencial para un abordaje terapéutico eficaz, seguro y centrado en la persona. El envejecimiento modifica profundamente la presentación clínica, la evolución natural y la respuesta al tratamiento de esta enfermedad, debido a la interacción entre los cambios fisiológicos propios de la edad, la presencia de comorbilidades, la polifarmacia y variabilidad funcional. A diferencia de otros grupos etarios, las personas mayores con diabetes presentan perfiles clínicos heterogéneos, que requieren un enfoque diagnóstico y terapéutico individualizado. Analizar estos fundamentos permite no sólo optimizar el control metabólico, sino también preservar la funcionalidad, prevenir complicaciones y mejorar la calidad de vida en esta población cada vez más numerosa y vulnerable.

### **2.1 Mecanismos fisiopatológicos de la Diabetes Mellitus tipo 1**

La diabetes mellitus tipo 1 (DM-1) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por la destrucción de progresiva y selectiva de las células  $\beta$  pancreáticas, responsables de la producción de insulina, lo que conduce a una deficiencia absoluta de esta hormona y a una dependencia vital de su administración exógena (24,25). Su fisiopatología involucra una compleja interacción entre la predisposición genética, factores ambientales y mecanismo inmunológicos principalmente por las células T.

Genéticamente; la DM-1 se asocia con haplotipos específicos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), específicamente los alelos DR3-DQ2 Y DR4-DQ8, que le confieren susceptibilidad al desarrollo de autoinmunidad. Sin embargo, la genética por sí sola no basta, factores ambientales como, infecciones virales (por ejemplo, enterovirus), se han implicado como desencadenantes en individuos genéticamente susceptibles (26).

El proceso autoinmune se manifiesta por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de los islotes pancreáticos, incluyendo insulina (IAA), GAD65, IA-2 y ZnT8, cuya detección puede preceder por años la aparición clínica de la hiperglucemia. La

destrucción progresiva de las células  $\beta$  sigue un patrón en etapas, desde la autoinmunidad sin alteraciones metabólicas (etapa 1), pasando por disglucemia subclínica (etapa 2), hasta llegar a la diabetes clínica con síntomas manifiestos (etapa 3) (27).

El ataque inmunológico en la DM-1 está mediado principalmente por linfocitos T CD4+ y CD8+, los cuales reconocen antígenos específicos presentados por moléculas HLA (antígenos leucocitarios humanos) de clase II y clase I, respectivamente. Estudios recientes también han puesto en evidencia el papel activo del microambiente pancreático en este proceso, destacando alteraciones en la vasculatura peri-insular y la formación de estructuras linfoides terciarias que favorecen la infiltración y activación de células inmunes (28). Asimismo, se ha observado que las propias células  $\beta$  pueden contribuir a su destrucción al aumentar la expresión molecular de presentación antigénica en respuesta al estrés metabólico, lo que amplifica la respuesta autoinmune (29).

Otros factores como la disbiosis intestinal, el equilibrio en la función mitocondrial y la activación inespecífica de las células inmunes, también contribuyen a la progresión de la enfermedad, sugiriendo una interacción sistemática entre el sistema inmune, el microbioma y la biología de las células  $\beta$  (30,31).

En personas adultas mayores, la DM-1 puede manifestarse de forma tardía o como parte de la diabetes autoinmune latente del adulto (LADA). En estos casos, la progresión autoinmune puede ser más lenta y puede ser confundida con DM-2, lo que retrasa el diagnóstico y modifica el enfoque terapéutico. Además; gracias a los avances terapéuticos y al aumento en la esperanza de vida, un número creciente de personas con diagnóstico de DM-1 en etapas tempranas están alcanzando edades avanzadas. Este nuevo perfil epidemiológico obliga a los equipos de salud a adquirir competencias específicas en el manejo de la DM-1 en adultos mayores. A su vez, los cambios fisiológicos propios del envejecimiento, como el deterioro renal, la fragilidad o las alteraciones cognitivas, aumentan el riesgo de hipoglucemias y requieren manejo individualizado y cuidadoso (30).

## **2.2 Mecanismos fisiopatológicos de la DM-2**

La DM-2 es un trastorno metabólico complejo y multifactorial caracterizado por dos mecanismos centrales: la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos y la disfunción progresiva de las células  $\beta$  pancreáticas. Estos defectos alteran la homeostasis glicémica y desencadenan una secuencia de eventos metabólicos que favorecen la hiperglicemia crónica (26,32).

### **Resistencia a la insulina y disfunción pancreática**

La resistencia a la insulina implica una reducción de la respuesta biológica a esta hormona, particularmente en músculo esquelético, hígado y tejido adiposo. A nivel muscular, disminuye la captación de glucosa; en el hígado, la insulina no logra suprimir adecuadamente la gluconeogénesis y en el tejido adiposo, se intensifica la lipólisis, liberando ácidos grasos libres que a su vez amplifican la resistencia insulínica (33,34).

Las células  $\beta$  del páncreas pierden progresivamente su capacidad para responder de manera adecuada a la hiperglicemia. Este deterioro secretor se asocia a múltiples mecanismos: glucotoxicidad, lipotoxicidad, inflamación crónica de bajo grado, disfunción mitocondrial, pérdida de identidad celular, estrés oxidativo y senescencia  $\beta$ -pancreática (7,35). También se ha evidenciado una alteración del eje incretínico, principalmente GLP-1 y GIP, que contribuye a una secreción de insulina inadecuada en el periodo postprandial.

En adultos mayores, la masa funcional de islotes disminuye debido al envejecimiento celular, la menor capacidad regenerativa y la sensibilidad aumentada a estímulos apoptóticos. Se han identificado telómeros acortados en células  $\beta$  humanas, lo que interfiere en su proliferación y secreción, a la vez que la exposición crónica a hiperglicemia acelera el fallo  $\beta$ -pancreático (7,14).

### **Alteraciones hepáticas y eje páncreas hígado**

El hígado es otro actor clave en la fisiopatología de la DM-2. En el envejecimiento, este órgano desarrolla insulinoresistencia, lo que impide; de manera eficaz, la producción hepática de glucosa, contribuyendo a la hiperglicemia en ayuno. A esto se suma la frecuente

acumulación de grasa mitocondrial hepática (14,21). Estos cambios, además de limitar el metabolismo lipídico hepático, favorecen un perfil aterogénico con incremento de VLDL y disminución de HDL.

La alteración de vías de señalización intracelular, como la vía PI3K/AKT, también contribuye al deterioro de la sensibilidad hepática a la insulina. La menor expresión de receptores de insulina, el aumento de citocinas inflamatorias y el descenso en el aclaramiento hepático de insulina son elementos clave en esta disfunción, que predispone al desarrollo de síndrome metabólico y sus complicaciones (20,36).

La DM-2 ha sido descrita como un modelo de envejecimiento acelerado. La senescencia de células  $\beta$ , la pérdida progresiva de masa muscular (sarcopenia) y el aumento de adiposidad visceral, fenómenos comunes en la vejez, interactúan sinérgicamente para amplificar la resistencia a la insulina y deteriorar la respuesta secretora del páncreas (7,37). Este entorno se ve agravado por el proceso de *inflammaging* y la disfunción inmunometabólica.

La hipercortisolemia, frecuente en adultos mayores con DM-2, agrava la proteólisis muscular y promueve resistencia a la insulina. Además, factores como el desacondicionamiento físico, el aislamiento social, la desnutrición o la sobrealimentación de baja calidad nutricional agravan el deterioro funcional y metabólico, especialmente en contextos de bajo nivel socioeconómico o dependencia funcional.

### **Impacto cardiovascular, renal y microvascular**

La DM-2 aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardiaca y enfermedad renal crónica, conformando un eje patológico interdependiente. Estas condiciones comparten mecanismos como el estrés oxidativo, disfunción endotelial, activación de vías inflamatorias, dislipidemia y estado protrombótico (38,39).

La adhesión de monocitos al endotelio, mediada por la sobre expresión de moléculas como ICAM-1 y VCAM-1, refleja una inflamación vascular que precede al daño

microvascular y macrovascular. La disminución del óxido nítrico en microvasculatura agrava esta respuesta inflamatoria, lo que acelera el deterioro vascular en personas con DM-2 (23,37).

### **2.3 Criterios diagnósticos y factores de riesgo de Diabetes Mellitus**

El diagnóstico de la DM-1 y DM-2 se fundamenta principalmente en criterios bioquímicos universalmente aceptados, complementados por la evaluación clínica individual de cada paciente. Esto implica, que además de los resultados de laboratorio, se deben considerar síntomas, antecedentes personales y familiares, comorbilidades, edad y contexto funcional. Las guías de la American Diabetes Association (ADA, 2025) y de la Organización mundial de la salud (OMS) presentan criterios diagnósticos estandarizados para todas las formas de diabetes, sin embargo, su aplicación se debe adaptar según las características de cada caso clínico (Anexo 1). De igual modo, las guías europeas, como las de la European Association for the Study of Diabetes (EASD) y la International Diabetes Federation (IDF), respaldan estos criterios y enfatizan la importancia de abordaje individualizado, especialmente en poblaciones heterogéneas como los adultos mayores.

#### **Criterios diagnósticos bioquímicos**

Se considera que una persona tiene diabetes si cumple al menos uno de los siguientes criterios (25,40):

Glicemia plasmática en ayunas  $\geq 126$  mg/dL (7.0 mmol/L), después de un ayuno de mínimo 8 horas.

Glicemia plasmática  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/L) a las 2 horas de una prueba oral de tolerancia a la glucosa (PTOG) con 75 gramos de glucosa anhidra.

Hemoglobina glicosilada (HbA1c) mayor a 6.5 %, medida mediante un método certificado por NGSP y trazable al estándar IFCC.

Glicemia aleatoria  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/L) en presencia de síntomas clásicos de hiperglicemia como poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicable.

En ausencia de síntomas, se recomienda confirmar el diagnóstico con una segunda prueba positiva. La HbA1c es útil en el diagnóstico, pero su fiabilidad puede verse afectada

en situaciones comunes en el adulto mayor, como anemia o insuficiencia renal.

### **Otros tipos de diabetes: criterios diagnósticos:**

Diabetes Gestacional: se diagnostica entre las semanas 24 y 28 de gestación mediante un PTOG de 75 gramos. Los valores diagnósticos son: glucosa en ayunas mayor de 92 mg/dl, a la hora mayor de 180 mg/dl, a las 2 horas mayor de 153 mg/dl (25).

Diabetes monogénica (MODY): se sospecha en personas jóvenes, no obesas, con antecedentes familiares fuertes de diabetes y sin evidencia de autoinmunidad ni insulinoresistencia. El diagnóstico se confirma con pruebas genéticas.

Diabetes secundarias: puede deberse a enfermedades pancreáticas (como pancreatitis crónica), endocrinopatías (como síndrome de Cushing), o al uso de fármacos como glucocorticoides, antipsicóticos atípicos e inmunosupresores, entre otros. El diagnóstico se basa en los mismos criterios bioquímicos, contextualizados con la causa subyacente.

### **Diferenciación entre Diabetes tipo 1 y Diabetes tipo 2**

Si bien ambas entidades comparten criterios bioquímicos, la DM-1 y la DM-2 tienen etiologías y perfiles clínicos distintos.

La DM-1 es una enfermedad autoinmune con destrucción progresiva de células  $\beta$  pancreáticas. Aunque suele presentarse en niños y adolescentes, también puede aparecer en adultos mayores como diabetes autoinmune latente del adulto (LADA). La detección de autoanticuerpos (anti-GAD65, anti-IA2, anti-ZnT8) y la medición del péptido C, permiten diferenciarla de la DM-2 (25). En casos de LADA, estos anticuerpos pueden estar presentes al diagnóstico, aunque la necesidad de insulina exógena se demore meses o años.

La DM-2 es la forma más común en los adultos mayores. Se caracteriza por resistencia a la insulina y un déficit relativo de su secreción. Su inicio suele ser generalmente paulatino e insidioso, y su presentación puede ser atípica en personas mayores, manifestándose como deterioro funcional, infecciones recurrentes o caídas. La ausencia de autoanticuerpos y la presencia de niveles normales de péptido C orientan su diagnóstico (25).

## **Factores de riesgo tradicionales y asociados al envejecimiento**

El riesgo de desarrollar diabetes mellitus responde a una compleja interacción entre la predisposición genética, influencias epigenéticas y factores ambientales, incluyendo el estilo de vida y el envejecimiento. Si bien, hay factores de riesgo bien establecidos para la DM-2, cada vez se reconoce con mayor claridad como los cambios fisiológicos propios del proceso de envejecer modifican tanto la susceptibilidad como la expresión clínica de la enfermedad en adultos mayores.

En el caso de la DM-1, el principal determinante es la predisposición genética asociada a los haplotipos específicos del complejo mayor de histocompatibilidad, particularmente los alelos HLA-DR3 y HLA-DR4. La aparición de autoanticuerpos contra células  $\beta$  pancreáticas (anti-GAD65, anti-IA2, antiinsulina, entre otros) precede generalmente al inicio clínico. Sin embargo, ciertos factores ambientales como infecciones virales, exposición temprana a ciertos alimentos, y disbiosis intestinal, pueden desempeñar el papel como factor desencadenante en individuos genéticamente predispuestos (41).

En contraste, la DM-2 se asocia a una amplia gama de factores de riesgo, clasificados tradicionalmente en modificables y no modificables (25).

- Factores no modificables:
- Edad  $\geq 45$  años.
- Historia familiar de DM-2 en primer grado.
- Origen étnico (mayor riesgo en hispanos, afrodescendientes, indígenas y asiáticos).
- Historia personal de diabetes gestacional o de hijos macrosómicos.
- Factores modificables:
- Obesidad, particularmente central (circunferencia abdominal elevada).
- Sedentarismo.
- Dieta rica en azúcares añadidos, grasas saturadas y alimentos ultra procesados.
- Tabaquismo y consumo excesivo de alcohol.
- Trastornos del sueño, como apnea obstructiva del sueño.

Adicionalmente, como se explicó anteriormente en la sección de cambios fisiológicos y metabólicos con el envejecimiento, actualmente se sabe que estos cambios en edades

avanzadas se introducen como factores que incrementan el riesgo a desarrollar DM-2, entre ellos:

**Alteraciones en la composición corporal:** aumento de grasa visceral y disminución de masa muscular, lo que contribuye a resistencia insulínica. y la disfunción metabólica, ya que el tejido muscular es el principal consumidor de glucosa y su pérdida empeora la tolerancia a los carbohidratos. De manera simultánea, el tejido adiposo visceral en exceso libera ácidos grasos libres y adipocinas proinflamatorias que interfieren con la acción de la insulina. (42).

**Declive funcional del páncreas:** disminución progresiva en la secreción de insulina por células  $\beta$  y deterioro en la respuesta incretínica. (menor respuesta de GLP-1 y GIP). Esta disminución de la función pancreática, sumada a la resistencia periférica, contribuye a la aparición de intolerancia a la glucosa y diabetes en el anciano (42).

**Inflamación crónica de bajo grado:** relacionada con el incremento de citoquinas proinflamatorias y marcadores de estrés oxidativo, que alteran la homeostasis metabólica. Esta inflamación subclínica sostenida puede interferir con la señalización de la insulina y agravar su resistencia, además de contribuir al desarrollo de complicaciones vasculares (42).

**Polifarmacia y comorbilidades:** el uso de ciertos medicamentos (glucocorticoides, antipsicóticos atípicos, inmunosupresores) y enfermedades como síndrome metabólico, hipertensión, dislipidemia o enfermedad cardiovascular, incrementan el riesgo del mal control metabólico en el adulto mayor (43).

**Estilos de vida inadecuados sostenidos en el tiempo:** como inactividad física crónica (dietas pobres en nutrientes o ingesta calóricas insuficientes) o aislamiento social se han vinculado con peor salud metabólica en el adulto mayor. Se recomienda un abordaje oportuno e integral de estos determinantes psicosociales, promoviendo la actividad física adaptada, una nutrición adecuada y el soporte social para reducir el riesgo de diabetes y sus complicaciones (42).

## 2.4 Consideraciones clave en el adulto mayor

El diagnóstico de la diabetes mellitus en adultos mayores requiere de una interpretación cuidadosa, dado que el proceso de envejecimiento modifica la presentación clínica, los parámetros diagnósticos y las metas terapéuticas. En este grupo etario, las manifestaciones de hiperglicemia pueden ser atípicas u oligosintomáticas, incluyendo confusión, caídas, infecciones urinarias recurrentes o pérdida funcional progresiva, lo que dificulta su identificación oportuna. La prueba oral de tolerancia a la glucosa (PTOG) adquiere un valor particular en casos con glicemia en ayunas limítrofe o ante la sospecha clínica sin hiperglicemia evidente, ya que permite detectar alteraciones posprandiales. Asimismo; la hemoglobina glicosilada (HbA1c) puede ofrecer resultados poco fiables en presencia de anemia, enfermedad renal crónica o trastornos hematológicos, por lo que las guías recomiendan complementarla con glicemias plasmáticas o PTOG según el contexto clínico (44).

Tanto la International Diabetes Federation (IDF) como la European Association for the study of Diabetes (EASD) subrayan que el abordaje diagnóstico debe centrarse en la funcionalidad, la fragilidad, la esperanza de vida y las preferencias del paciente (45). Este principio es coherente con una visión integral del envejecimiento, que reconoce la diversidad clínica, funcional, cognitiva y social de los adultos mayores.

La evaluación clínica no debe limitarse a la clasificación del tipo de diabetes; es decir tipo 1 o tipo 2, sino que debe de incorporar una valoración geriátrica integral amplia. El aumento en la esperanza de vida ha permitido que más personas lleguen a edades avanzadas viviendo con DM-1, mientras que la DM-2 continúa siendo altamente prevalente debido a su naturaleza multifactorial (25,46).

En paciente geriátricos con DM-1, la administración de insulina es indispensable, incluso ante ingesta reducida, debido a riesgo de cetoacidosis si se suspende. En contraste; en personas mayores con DM-2, podría considerarse una reducción progresiva del tratamiento insulínico si existen factores de riesgo como hipoglicemia severa, baja reserva funcional o condiciones que limiten el autocuidado (25).

Las metas glicémicas deben individualizarse cuidadosamente, teniendo en cuenta el estado funcional, la expectativa de vida, las comorbilidades y los objetivos personales. En pacientes con deterioro funcional, enfermedades avanzadas o limitaciones cognitivas, las guías recomiendan establecer metas realistas, priorizando la funcionalidad y la calidad de vida sobre el control metabólico estricto (25).

Condiciones como la fragilidad y la sarcopenia deben identificarse activamente, ya que son frecuentes en este grupo etario y deben evaluarse sistemáticamente, ya que aumentan el riesgo de caídas, hospitalizaciones y pérdida de autonomía. La polifarmacia y las múltiples comorbilidades también obligan a revisar periódicamente los esquemas terapéuticos para evitar interacciones adversas y mantener tratamientos seguros y simplificados (47).

La valoración geriátrica integral (VGI) es una herramienta clave para identificar alteraciones en los dominios funcional, cognitivo, nutricional y social, y permite establecer objetivos terapéuticos centrados en la persona. Su implementación favorece una atención interdisciplinaria más eficaz (46).

La selección del tratamiento farmacológico en adultos mayores con diabetes debe basarse en una evaluación integral del perfil clínico-funcional del paciente. Mas allá de la eficiencia en el control glicémico, es esencial considerar factores como riesgo de hipoglicemia, la complejidad de esquema terapéutico, la función renal, el estado nutricional, así como las preferencias y capacidades del paciente. En este grupo etario, la prudencia en la prescripción y la simplicidad del régimen pueden mejorar la adherencia y reducir eventos adversos; favoreciendo así, un abordaje más seguro (25,48).

## **CAPÍTULO 3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ACTUAL EN EL ADULTO MAYOR CON DIABETES**

### **3.1 Principios generales del tratamiento farmacológico**

El tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus en adultos mayores exige un enfoque integral, individualizado y prudente, considerando la heterogeneidad funcional, cognitiva y clínica de esta población. El proceso de envejecimiento conlleva múltiples cambios fisiológicos que modifican la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos, aumentando el riesgo de efectos adversos, interacciones y eventos graves como hipoglicemia o desnutrición iatrogénica (47,49).

#### ***Individualización de las metas terapéuticas***

Como ya se ha mencionado anteriormente en el presente trabajo, las guías actuales recomiendan ajustar los objetivos de control glicémico según el estado funcional, cognitivo, la expectativa de vida, el riesgo de hipoglicemia y la presencia de comorbilidades. En adultos mayores robustos, puede considerarse un objetivo de HbA1c menor de 7.5 %, sin embargo, en personas frágiles, con deterioro funcional o cognitivo, se aceptan metas más flexibles (HbA1c entre 8-8.5%), priorizando la seguridad y la calidad de vida sobre el control metabólico estricto (25,47).

#### ***Polifarmacia y simplificación terapéutica***

La polifarmacia, frecuente en adulto mayores con múltiples comorbilidades, incrementan el riesgo de interacciones medicamentosas, disminución de la adherencia y errores terapéuticos. Por esta razón, se recomienda que los esquemas farmacológicos sean simples, preferir formulaciones combinadas cuando sea posible, y suspender fármacos que no aporten beneficios clínicos significativos o que aumenten el riesgo de eventos adversos. (47,49).

En este contexto, la revisión periódica de la medicación es esencial para evitar tratamientos innecesarios, minimizar la carga terapéutica y reducir la incidencia de eventos adversos relacionados con medicamentos (47,50).

### ***Minimizar el riesgo de hipoglicemia***

La hipoglicemia es especialmente peligrosa en esta población, ya que se asocia a caídas, fracturas, deterioro cognitivo, eventos cardiovasculares y aumento de la mortalidad. Por tanto, debe de evitarse el uso de fármacos de alto riesgo como las sulfonilureas de vida prolongada e insulina en esquema complejos, favoreciendo en su lugar el uso de metformina, inhibidores de DPP4, agonistas de GLP-1 y, en ciertos pacientes seleccionados, inhibidores de SGLT2 (25,49,51).

### ***Ajuste según función renal***

El deterioro progresivo de la función renal con la edad obliga a realizar ajustes posológicos de varios fármacos. La metformina debe suspenderse o reducirse si el filtrado glomerular estimado (eGFR) es menor a 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, mientras que los iSGLT2 y algunos inhibidores de DPP-4 requieren ajustes o están contraindicados por debajo de ciertos umbrales (25,49). Los artículos revisados coinciden en la necesidad de evaluar periódicamente la función renal para evitar toxicidad farmacológica, especialmente con insulina o sulfonilureas (50).

### ***Consideraciones del estado nutricional***

La pérdida de peso involuntaria, la anorexia y la sarcopenia son comunes en el adulto mayor y pueden verse exacerbadas por tratamientos hipoglicemiantes agresivos. Los agonistas del receptor GLP-1, que inducen saciedad y pérdida ponderal, deben emplearse con cautela en pacientes con bajo IMC o riesgo de nutricional (47). Es crucial evitar la sobreintensificación del tratamiento en paciente con riesgo de desnutrición o bajo peso, adaptando los esquemas a la situación clínica (49).

### ***Enfoque centrado en la funcionalidad y preferencias del paciente***

Un abordaje centrado en la persona se deben considerar no solo los objetivos clínicos, sino también las preferencias del paciente, sus capacidades cognitivas y funcionales, y su entorno de apoyo. Las decisiones terapéuticas deben tomarse en conjunto con el paciente y con su red de apoyo, priorizando tratamientos seguros, simples y efectivos (25,47). Esto coincide con el modelo propuesto por la ADA y respaldado por múltiples sociedades

científicas, que enfatiza la necesidad de adaptar las intervenciones a la realidad funcional y vital del adulto mayor.

### **3.2 Tratamiento farmacológico actual en el adulto mayor con diabetes**

El abordaje farmacológico de la diabetes en el adulto mayor requiere una estrategia centrada en la persona, que tome en cuenta el control glicémico, pero también la seguridad, simplicidad y tolerancia del tratamiento. Las decisiones del tratamiento deben considerar características propias del envejecimiento, como la presencia de comorbilidades, cambios en la farmacocinética y farmacodinámica, y mayor susceptibilidad a efectos adversos. En este contexto, la elección y ajuste de los antidiabéticos debe adaptarse al perfil clínico- funcional del paciente, con el objetivo de preservar la independencia y el bienestar integral (Anexo 2).

#### **Biguanidas**

La metformina es el fármaco hipoglicemiante oral más prescrito a nivel mundial para el tratamiento de DM-2, es un extracto natural de la planta *Galega officinalis*; y su uso se mantiene ampliamente recomendado en adultos mayores funcionalmente independientes y con función renal conservada (25,46). Se trata del único representante clínicamente disponible del grupo de las biguanidas (las otras existentes ya no lo están), con respaldo de décadas de experiencia terapéutica, una eficacia bien documentada, un bajo riesgo de hipoglicemia, perfil de seguridad favorable y un costo accesible (52).

#### **Mecanismo de acción**

Durante décadas se consideró que el principal mecanismo de acción de la metformina era la inhibición de la gluconeogénesis hepática mediante la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), lo cual regula la expresión de genes clave en la producción de glucosa hepática. Sin embargo, estudios recientes han amplificado esta visión, demostrando múltiples mecanismos que incluyen acciones hepáticas, intestinales, mitocondriales y mediadas por el microbiota.

La metformina actúa inhibiendo el complejo de la cadena respiratoria mitocondrial en hepatocitos, lo que induce a una disminución de ATP y activa las vías catabólicas de ahorro

energético. Este efecto también conlleva una alteración en el equilibrio de oxidorreducción citoplasmático, particularmente a través de la inhibición de la enzima glicerol-3-fosfato deshidrogenasa (53). Dicha alteración metabólica contribuye a reducir la conversión de sustratos gluconeogénicos como el lactato y el glicerol en glucosa, incluso cuando se utilizan concentraciones terapéuticas habituales.

Además, algunas investigaciones (54) señalan que el intestino juega un rol clave en la acción de la metformina, al aumentar la liberación de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y modular el microbiota intestinal hacia un perfil metabólicamente favorable ya que, la absorción intestinal retardada de glucosa y la exposición de la glucosa a regiones más distales del intestino estimulan la secreción de GLP1 tras la ingesta oral de glucosa. Además, se ha vinculado con un aumento en la producción de la citoquina GDF15, responsable de efectos anorexígenos y pérdida de peso moderada inducida por metformina en pacientes con DM-2; este efecto podría estar mediado por una reducción en la ingesta de alimentos como resultado de tomar este medicamento, independientemente de su efecto en la reducción de glucosa. Otros estudios también indican una interacción directa de bajas concentraciones de metformina con lisosomas, lo que podría activar rutas alternativas a la AMPK en condiciones específicas (53,54).

### **Efectividad clínica**

La metformina reduce la HbA1c entre un 1 % y un 1.5 % como monoterapia (ADA, 2025), siendo eficaz incluso en adultos mayores con buena reserva funcional. Además de su efecto hipoglicémico, se ha observado un beneficio adicional sobre factores de riesgo cardiovascular, particularmente en paciente con síndrome metabólico u obesidad. Según estudios, también se ha explorado sus efectos antiinflamatorios, su potencial en la prevención de deterioro cognitivo y su rol como agente antienvjecimiento y oncoprotector, con mecanismos aún en investigación (53).

### **Ventajas clínicas en adultos mayores**

En la población geriátrica, la metformina ofrece ventajas particularmente relevantes:

- Bajo riesgo de hipoglicemias, lo que disminuye la probabilidad de caídas, eventos cardiovasculares agudos o deterioro cognitivo.
- Efecto neutro o ligeramente reductor sobre el peso corporal, favoreciendo su uso en adultos mayores con obesidad sarcopenia.
- Buena tolerancia y disponibilidad global, facilitando su adherencia; así como bajo precio.
- Perfil antiinflamatorio y posible efecto protector sobre funciones cognitivas y cardiovasculares (54).

### **Consideraciones geriátricas y precauciones**

A pesar de sus múltiples beneficios, su uso requiere precauciones en adulto mayores:

- El riesgo de acidosis láctica, aunque bajo, se incrementa en casos de insuficiencia renal (TFG  $<30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), insuficiencia hepática, hipoxia, deshidratación o situaciones de enfermedad aguda.
- Son comunes los efectos gastrointestinales como náuseas y diarrea al inicio del tratamiento, especialmente con formulaciones de liberación inmediata. La formulación de liberación prolongada mejora la tolerancia.
- El uso crónico puede inducir deficiencia de Vitamina B12, por lo que se recomienda su control periódico, especialmente ante síntomas de neuropatía.
- En adultos mayores con fragilidad, pérdida de peso o malnutrición, la metformina debe utilizarse con precaución por su potencial anorexígeno.

### **Recomendaciones actuales de uso**

Las guías ADA (2025), así como el consenso ADA/EASD (52), recomienda la metformina como la primera línea en el manejo de la DM-2, siempre que la función renal esté preservada (TFG  $\geq 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). En pacientes con TFG entre 30 y 44 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, puede considerarse con reducción de dosis y seguimiento estrecho. Debe suspenderse temporalmente en casos de ayuno prolongado, infecciones grave o procedimientos con contraste. En adultos mayores frágiles o con expectativa de vida limitada, la decisión de

continuar o iniciar metformina debe individualizarse según los beneficios esperados y el riesgo de efectos adversos (25).

### **Sulfonilureas y Meglitinidas**

Las sulfonilureas y las meglitinidas son fármacos hipoglicemiantes orales pertenecientes a la familia de secreta-gogos de insulina, utilizados desde hace décadas en el tratamiento de la DM-2. Actúan estimulando la liberación de insulina endógena desde las células  $\beta$  pancreáticas. Aunque su eficacia para mantener la glicemia está bien establecida y su bajo costo representa una ventaja en ciertos contextos, su perfil de seguridad en adultos mayores ha sido motivo de creciente preocupación, principalmente por el riesgo de hipoglicemia y sus consecuencias clínicas (tabla 1) (25).

### **Mecanismo de acción**

Las sulfonilureas (como glibenclamida, glimeripida y glicazida), como se mencionó anteriormente son fármacos secreta-gogos de insulina; es decir, aumenta la liberación de insulina endógena independientemente de la glicemia. Su acción principal se centra en las células  $\beta$  del páncreas, donde modulan la actividad de los canales iónicos (55).

Las sulfonilureas se unen al receptor SUR1 (sulfonilurea receptor 1), una subunidad reguladora del canal de potasio sensible a ATP ( $K_{ATP}$ ) ubicado en la membrana de las células  $\beta$  pancreáticas. Al cerrarse este canal, se produce una despolarización de la membrana celular, lo que permite la apertura de canales de calcio voltaje dependientes (55). El aumento del calcio intracelular desencadena la exocitosis de gránulos de insulina previamente sintetizados y almacenados. Este mecanismo ocurre independientemente de los niveles de glucosa en sangre, lo que explica la mayor hipoglicemia, especialmente en adultos mayores con ingesta irregular de alimentos o función renal deteriorada (25).

Por su parte, las meglitinidas (repaglinida y nateglinida) actúan sobre el mismo canal  $K_{ATP}$ , pero se unen a sitios diferentes del receptor SUR1 con menor afinidad y poseen una vida media significativamente más corta. Esto permite una liberación rápida y transitoria de insulina, que se ajusta mejor al patrón de las comidas. Dado su inicio y duración de acción más breves, las metiglinidas presentan menor riesgo de hipoglicemia prolongada,

haciéndolas potencialmente más seguras en el adulto mayor con patrones alimentarios irregulares (46).

Además, estudios recientes han sugerido que algunas sulfonilureas de segunda generación podrían tener efectos extra pancreáticos leves, incluyendo la modulación de canales K<sub>ATP</sub> en otros tejidos como el corazón y el sistema nervioso central, lo que plantea interrogantes sobre su seguridad cardiovascular, especialmente en paciente de edad avanzada con comorbilidades (49).

### Efectividad clínica

Las sulfonilureas logran una reducción de la HbA1c entre 1-1.5% similar a la de otros antidiabéticos orales. Las meglitinidas, por su parte, tienen un efecto algo menor (0.5-1%), pero son útiles en pacientes con hiperglicemia postprandial predominante. A pesar de su eficacia, su uso debe evaluarse cuidadosamente en el adulto mayor, donde los riesgos pueden superar los beneficios (47).

**Tabla 1.**

*Tipos de sulfonilureas y meglitinidas: dosis, vida media y consideraciones geriátricas.*

Grupo	Fármaco (presentación)	Dosis inicial habitual	Dosis máxima habitual	Vida media (t <sub>1/2</sub> )	Consideraciones geriátricas / comentarios clave
<b>Sulfonilureas</b>					
	Glipizida IR	5 mg una vez al día (ajustar cada 2-3 días)	40 mg/día (dividido)	2-4 h	Menor riesgo de hipoglicemia prolongada vs glibenclamida. Útil en mayores con función renal y cognitiva conservadas.
	Glipizida XL (liberación prolongada)	5 mg con desayuno	20 mg/día	2-5 h	Perfil similar a IR; ajustar con prudencia en adultos mayores.
	Glimepirida	1-2 mg una vez al día	8 mg/día	5-8 h (metabólitos prolongados)	Riesgo de hipoglicemia; usar dosis bajas y

Grupo	Fármaco (presentación)	Dosis inicial habitual	Dosis máxima habitual	Vida media (t <sub>1/2</sub> )	Consideraciones geriátricas / comentarios clave
					titulación lenta en mayores.
	Gliclazida MR (Diamicon MR u otros)	30 mg una vez al día	120 mg/día	12–20 h (≈16 h)	Menor variabilidad; aun riesgo de hipoglicemia. No aprobada en EE. UU., sí en Costa Rica y Europa.
	Glibenclamida / Glyburide	2.5–5 mg con el primer alimento	20 mg/día	≈10 h	<b>Evitar en adultos mayores</b> por hipoglicemia prolongada y metabolitos activos.
<b>Meglitinida</b>					
	Repaglinida	0.5 mg antes de comidas principales (o 1–2 mg si HbA1c elevada)	16 mg/día (dividido)	≈1 h	Útil si ingestas irregulares; menor riesgo de hipoglicemia prolongada; ajustar si disminuyen comidas.
	Nateglinida	120 mg antes de cada comida (hasta 3/día)	360 mg/día (120 mg tres veces al día)	≈1.5 h	Acción corta postprandial; vigilar adherencia a múltiples tomas.

**Fuente:** Elaboración propia con base en American Diabetes Association (ADA). *Standards of Medical Care in Diabetes—2025*; y Recomendaciones de *Food and Drug Administration* (FDA) para cada fármaco.

### Consideraciones geriátricas y precauciones

En adultos mayores, el principal riesgo asociado al uso de sulfonilureas es la hipoglicemia severa, que puede probar caídas, deterioro cognitivo y mortalidad. Este riesgo es particularmente elevado con glibenclamida, que se ha asociado a hipoglicemias prolongadas debido a su vida larga y metabolitos activos. Por esta razón, guías internacionales como ADA (2025) y la Endocrine Society desaconsejan su uso en adultos mayores (46).

Las sulfonilureas de segunda generación (glimpirida, gliclazida MR) tienen un menor riesgo hipoglucémico y son mejores toleradas, por lo que podrían considerarse en casos seleccionados con adecuada función cognitiva y renal, y bajo monitoreo.

Las meglitinidas ofrecen una alternativa más segura en ciertos casos por su corta duración de acción, siendo especialmente útiles en pacientes con horarios irregulares de alimentación. Sin embargo; su costo, la necesidad de múltiples dosis diarias y su efectividad inferior limitan su uso generalizado.

### **Contraindicaciones y ajuste**

- -En medida de lo posible evitar glibenclamida en cualquier adulto mayor debido al elevado riesgo de hipoglicemia.
- -Usar con precaución glimepirida o gliclazida en pacientes con TFG  $<60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> y suspender en TFG  $<30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>.
- -Las meglitinidas deben evitarse en enfermedad hepática avanzada.
- -Siempre iniciar con la dosis mínima efectiva y realizar ajustes individualizados según respuesta y tolerancia.

### **Recomendaciones Actuales:**

La ADA (2025) y múltiples consensos recomiendan evitar las sulfonilureas en adultos mayores frágiles, institucionalizados o con riesgo aumentado de hipoglicemia. En pacientes robustos con acceso limitado a otros medicamentos, gliclazida MR o glimepirida a dosis bajas, podrían considerarse temporalmente. Las meglitinidas pueden representar una opción viable en pacientes con hiperglicemia postprandial y alimentación irregular, aunque debe evaluarse los costos y adherencia (25).

### **Inhibidores de Dipeptidil Peptidasa 4 (DPP-4)**

Los iDPP-4 constituyen una clase farmacológica establecida en el tratamiento de la DM-2 desde su aprobación clínica en 2006. Se caracterizan por ser fármacos orales de pequeño tamaño molecular, bien tolerados y con bajo riesgo de hipoglicemia, lo que los convierte en una opción atractiva para poblaciones vulnerables como los adultos mayores (25,56). Estos agentes potencian la acción del sistema incretínico al impedir la degradación

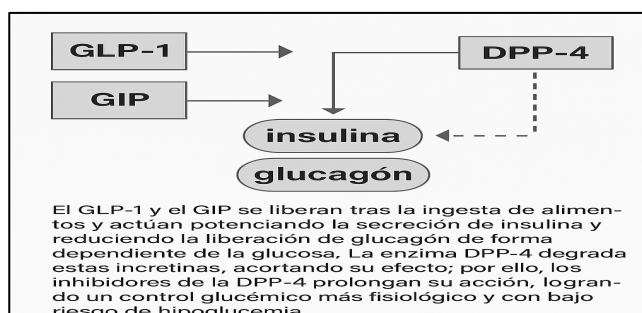
de péptidos activos como el GLP-1 y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), reguladores clave de la secreción de insulina dependiente de glucosa (57).

### Mecanismo de acción

Los iDPP-4 actúan bloqueando la actividad catalítica de la enzima DPP-4, responsable de la degradación rápida de las hormonas incretinas activas, principalmente el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) (figura 2) (56). La preservación de estas incretinas endógenas prolonga su vida media y potencia sus efectos fisiológicos sobre la homeostasis glucémica. En particular, el GLP-1, secretado por las células L intestinales tras la ingesta de alimentos, ejerce múltiples acciones beneficiosas: estimula la secreción de insulina de manera estrictamente glucosa-dependiente, inhibe la liberación de glucagón, retrasa el vaciamiento gástrico y favorece la sensación de saciedad, contribuyendo así al control posprandial de la glucemia y a la reducción de la variabilidad glucémica (57). Además, se ha descrito que el GIP, aunque menos efectivo en pacientes con DM-2, también participa en la modulación de la secreción de insulina y en la regulación del metabolismo de lípidos. De esta manera, la inhibición de la DPP-4 no solo mejora la respuesta incretínica endógena, sino que ofrece un mecanismo terapéutico seguro y bien tolerado para el tratamiento de DM-2, con bajo riesgo de hipoglucemia y un perfil neutro en cuanto al peso corporal.

### Figura 2.

*Sistema incretina-DPP-4: fisiología y mecanismo de acción de los inhibidores.*



**Fuente:** Elaboración propia con base en Deacon, 2020.

La inhibición de DPP-4 aumenta la concentración y la vida media de estas incretinas, especialmente GLP-1, lo cual permite una mejora en la secreción de insulina y una disminución del glucagón, todo de manera dependiente de los niveles de glucosa. Este efecto se traduce en una acción antihiperглиcemiante sin provocar hipoglicemias en condiciones normales de uso (56) (tabla 2). Además, algunos efectos adicionales se deben a la reducción en la conversión de péptido tirosina-tirosina (PYY 1-36) a su forma anorexigénica (PYY 3-36), aunque la relevancia clínica de este mecanismo aún se debate (56).

**Tabla 2.**

*Inhibidores de la DPP-4: dosis, ajuste renal y consideraciones geriátricas.*

Fármaco	Dosis habitual recomendada	Ajuste renal	Eliminación / Metabolismo	Vida media (t <sub>1/2</sub> )	Consideraciones en adultos mayores
Sitagliptina	100 mg una vez al día	Reducir a 50 mg/día si TFG 30–44 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ; 25 mg/día si TFG <30 o en diálisis.	Eliminación renal ≈80%, sin metabolismo hepático relevante.	≈12 h	Bien tolerada; bajo riesgo de hipoglicemia; requiere ajuste en insuficiencia renal.
Saxagliptina	5 mg una vez al día	Reducir a 2.5 mg/día si TFG ≤50 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> .	Metabolismo hepático (CYP3A4/5); eliminación renal ≈75%.	≈2.5 h (metabolito activo ≈3 h)	Precaución en insuficiencia cardíaca; posible incremento leve de hospitalización por IC.
Linagliptina	5 mg una vez al día	No requiere ajuste renal ni hepático.	Eliminación biliar ≈80%; excreción renal mínima.	≈12 h	Opción preferida en insuficiencia renal avanzada y polifarmacia; riesgo mínimo de hipoglicemia.
Alogliptina	25 mg una vez al día	Reducir a 12.5 mg si TFG 30–59; 6.25 mg si TFG <30 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> o en diálisis.	Eliminación renal ≈75%; metabolismo mínimo.	≈21 h	Bien tolerada; ajustar según función renal; bajo riesgo de hipoglicemia.
Vildagliptina	50 mg dos veces al día	Reducir a 50 mg/día si TFG <50 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> .	Metabolismo hepático parcial; eliminación renal ≈70%.	≈3 h	No aprobada por FDA pero de uso en Europa y Latinoamérica; precaución en disfunción hepática.

**Fuente:** Elaboración propia con base en ADA, 2025 y Deacon, 2020.

A nivel molecular, los iDPP-4 se unen reversiblemente al sitio al sitio catalítico de la enzima mediante interacciones específicas que varían según la estructura química de inhibidor. Por ejemplo, sitagliptina y linagliptina se unen de manera no covalente, permaneciendo estables sin modificarse, mientras que la saxagliptina y vidagliptina forman metabolitos activos a través del metabolismo hepático, lo que influye en su perfil farmacocinético y efectos clínicos (57).

La actividad de los iDPP-4 no afecta directamente a otras funciones inmunológicas de la enzima, ni su capacidad de degradar otras proteínas, lo que refuerza su perfil de seguridad. La enzima DPP-4, también conocida como CD26, participa en funciones inmunes, sin embargo, los estudios han demostrado que su inhibición farmacológica no compromete la respuesta inmune innata ni adaptativa, ni aumenta el riesgo de infecciones (56).

### **Efectividad Clínica**

Diversos ensayos clínicos han evidenciado que los iDPP-4 mejoran el control glicémico en personas con DM-2, logrando reducciones significativas de HbA1c de aproximadamente 0.5-1%, especialmente cuando se usan en combinación con metformina. Su eficacia es comparable a la de otros antidiabéticos orales, pero con un perfil de seguridad más favorable, lo cual ha llevado a su uso generalizado como terapia de segunda línea (56).

### **Consideraciones geriátricas y precauciones**

En adultos mayores, los iDPP-4 presentan ventajas significativas, bajo riesgo de hipoglicemia, buena tolerancia gastrointestinal, y posibilidad de uso en múltiples comorbilidades, incluyendo insuficiencia renal leve a moderada (46). A diferencia de otros antidiabéticos, no se asocian con aumento de peso, lo que es especialmente importante en pacientes frágiles o con obesidad sarcopénica.

Las guías de la Endocrine Society recomiendan su uso en adultos mayores con DM-2 y múltiples comorbilidades cuando se requieren tratamientos con perfil de seguridad elevado y bajo riesgo de eventos adversos (46). Además, los iDPP-4 han demostrado seguridad

cardiovascular en múltiples ensayos clínicos de desenlaces cardiovasculares, sin incrementos de eventos mayores (56).

### **Condiciones de ajuste**

Algunos iDPP-4 requieren ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Sitagliptina, saxagliptina y alogliptina se eliminan predominantemente por vía renal, por lo que su dosis debe reducirse según el grado de deterioro renal (56). En cambio, linagliptina se elimina mayoritariamente por vía biliar y no necesita ajuste en función renal, lo que la convierte en una opción preferente en adultos mayores con enfermedad renal crónica (57).

### **Recomendaciones actuales**

La ADA (2025) incluye a los iDPP-4 como agentes validos en segunda línea tras metformina o en combinación con otros agentes cuando se prioriza la seguridad, especialmente en adultos mayores, paciente con riesgo de hipoglicemia o enfermedad renal. Las combinaciones fijas con metformina están disponibles, lo cual puede facilitar la adherencia. Sin embargo, debido a la disponibilidad de fármacos con mayor eficacia reductora de HbA1c o con beneficios cardiovasculares y renales demostrados (como GLP-1 o iSGLT2), los iDPP-4, se reservan cada vez más para situaciones específica (46,58).

### **Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2)**

Los iSGL2 constituyen una de las clases más relevantes de agentes antidiabéticos en la práctica clínica contemporánea. Su valor terapéutico va más allá del control glicémico, ya que han demostrados beneficios cardiovasculares, renales y reducción de la mortalidad en múltiples estudios clínicos de alto impacto. Estos agentes actúan de forma independiente a la insulina, lo que los convierte en una opción viable para los adultos mayores con reserva pancreática limitada o con riesgo de hipoglicemia (59,60).

### **Mecanismo de acción**

El mecanismo de acción de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) es distintivo dentro del arsenal terapéutico para la DM-2. Estos fármacos actúan principalmente en el túbulo contorneado proximal de la nefrona, donde inhiben de manera

selectiva el SGLT2, transportador responsable de la reabsorción de aproximadamente el 90% de la glucosa filtrada a nivel glomerular. Al bloquear esta proteína, los iSGLT2 aumentan la excreción urinaria de glucosa, generando glucosuria persistente. Este proceso contribuye a la reducción sostenida de la glucemia plasmática, además de inducir un efecto osmótico que favorece una pérdida moderada de peso corporal y disminución de la presión arterial, sin incrementar de forma significativa el riesgo de hipoglucemias (61,62).

Más allá del control glucémico, los iSGLT2 ejercen efectos reno-protectores a través de mecanismos hemodinámicos y celulares. La inhibición del SGLT2 disminuye la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, lo que incrementa la llegada de sodio a la mácula densa y restaura la retroalimentación túbulo-glomerular. Este fenómeno reduce la hiperfiltración glomerular y la presión intraglomerular, contribuyendo a preservar la función renal a largo plazo (60,63). Paralelamente, se han documentado beneficios adicionales como la mejora de la bioenergética mitocondrial, la atenuación del estrés oxidativo y la modulación de la inflamación crónica, con un impacto positivo en la función vascular y en la progresión del envejecimiento arterial (64).

Asimismo, los iSGLT2 promueven un cambio metabólico caracterizado por un leve aumento de la cetogénesis, lo que desplaza el metabolismo energético desde la glucosa hacia la utilización de cuerpos cetónicos. Estos, al ser sustratos energéticos más eficientes para el corazón y el riñón, podrían contribuir a la mejora de la función cardiometabólica (tabla 3) (65). La combinación de estos efectos glucémicos, renales, cardiovasculares y metabólicos explica el amplio beneficio clínico de los iSGLT2 en pacientes con DM-2, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica, así como su potencial en la reducción del riesgo cardiovascular en poblaciones de alto riesgo.

**Tabla 3.**

*Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2): características farmacológicas y consideraciones geriátricas.*

<b>Fármaco</b>	<b>Dosis habitual recomendada</b>	<b>Ajuste renal (TFG ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>Eliminación/Metabolismo</b>	<b>Vida media (t<sub>1/2</sub>)</b>	<b>Consideraciones clínicas y geriátricas</b>
<b>Empagliflozina</b>	10 mg una vez al día; puede aumentarse a 25 mg si se tolera.	No iniciar si TFG <45; suspender si <30.	Eliminación renal y fecal; metabolismo mínimo (glucuronidación).	≈12 h	Amplia evidencia de reducción de mortalidad cardiovascular y progresión de ERC. Bien tolerada en mayores; vigilar depleción de volumen y riesgo de hipotensión.
<b>Dapagliflozina</b>	10 mg una vez al día.	Puede continuarse hasta TFG 25; no iniciar si <25.	Metabolismo hepático (UGT1A9); eliminación renal y fecal.	≈12–13 h	Disminuye riesgo de hospitalización por IC y enlentece progresión de ERC. Riesgo bajo de hipoglucemia; revisar estado de hidratación.
<b>Canagliflozina</b>	100 mg una vez al día; puede aumentarse a 300 mg si se tolera y TFG ≥60.	No iniciar si TFG <45; suspender si <30.	Metabolismo hepático (UGT1A9, UGT2B4); eliminación renal y fecal.	≈11–13 h	Mejora desenlaces renales y cardiovasculares. Riesgo poco frecuente de amputaciones y fracturas; usar con precaución en adultos mayores frágiles.
<b>Ertugliflozina</b>	5 mg una vez al día; puede aumentarse a 15 mg.	No iniciar si TFG <60; suspender si <30.	Eliminación renal y fecal (glucuronidación por UGT1A9/UGT2B7).	≈17 h	Efectividad en control glucémico y reducción de eventos cardiovasculares. Precaución en hipotensión o depleción de volumen.
<b>Ipragliflozina*</b>	50 mg una vez al día.	No recomendada si TFG <45.	Metabolismo hepático (UGT2B7).	≈14 h	Aprobada en Asia y Latinoamérica; bien tolerada, perfil similar a dapagliflozina. No disponible en EE. UU. ni Europa.

**Fuente:** Elaboración propia con base en American Diabetes Association (ADA). *Standards of Medical Care in Diabetes—2025*

### **Efectividad Clínica**

Estudios clínicos han demostrado que los iSGLT2 reducen la hemoglobina A1c en aproximadamente 0.5 %-1 %, dependiendo del nivel de basal de hiperglicemia, por ende, mejoran el control metabólico sin incrementar el riesgo de hipoglicemia (66). Más allá del control metabólico; grandes ensayos como EMPA-REG OUTCOME, CANVAS y DAPA-HF, evidenciaron beneficios significativos en la reducción de eventos cardiovasculares mayores (MACE), hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y progresión de enfermedad renal (60,67).

Estos hallazgos han sido validados en población diversa, incluyendo adultos mayores, y han llevado a la expansión de las indicaciones terapéuticas de estos agentes, incluso en personas sin diabetes con enfermedad cardiovascular o renal establecida (62).

### **Consideraciones geriátricas y precauciones**

En adultos mayores, los iSGLT2 ofrecen ventajas por su bajo riesgo de hipoglicemia y sus beneficios cardiovasculares y renales. No obstante, se debe tener especial precaución en personas con deshidratación, hipotensión ortostática, fragilidad o riesgo de caídas, dado su efecto natriurético y la posibilidad de depleción de volumen (46,59).

También se han descrito efectos adversos como infecciones genitourinarias, mayor riesgo de amputaciones en poblaciones específicas, normo-glicemia con cetoacidosis en escenarios clínicos con catabolismo extremo, por lo que es fundamental realizar una valoración individualizada del riesgo-beneficio, especialmente en pacientes geriátricos con comorbilidades múltiples (68,69,70).

### **Condiciones de ajuste**

La función renal es un parámetro clave para el uso seguro y efectivo de los iSGLT2. Según las guías de ADA (2025), su inicio puede considerarse a partir de una tasa de filtración glomerular de 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, aunque algunos agentes como empaglifozina y dapaglifozina tienen datos de eficacia y seguridad incluso en paciente con TFG < 30

mL/min/1.73 m<sup>2</sup> para indicaciones no glucémicas. En adultos mayores con deterioro renal progresivo, se recomienda monitoreo frecuente de la función renal y del estado de volumen.

### **Recomendaciones actuales**

Las guías de la ADA (2025) recomiendan fuertemente el uso de iSGLT2 en personas con DM-2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida o enfermedad renal crónica, con independencia del nivel de hemoglobina A1C. Aunque evidencia emergente sugiere beneficios también en los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, esta indicación aún no está formalmente establecida por la ADA. En adultos mayores robustos, se sugiere iniciar precozmente estos fármacos en el algoritmo terapéutico, siempre que no existan contraindicaciones. En adultos mayores frágiles o con comorbilidades, su introducción debe ser cuidadosa, con monitorización clínica estrecha y ajustes terapéuticos individualizados (59).

### **Agonista del receptor GLP-1**

Los agonistas del receptor del GLP-1 constituyen una de las clases más innovadoras y eficaces en el tratamiento de la DM-2, particularmente en contextos clínicos donde se requiere un abordaje integral que trasciende el control glicémico. Derivados de la incretina natural GLP-1, estos fármacos replican sus efectos fisiológicos con mayor estabilidad y duración, modulando múltiples ejes metabólicos (58). Su perfil de acción multifacético incluye beneficios en el control del peso, la protección cardiovascular y renal, y un bajo riesgo de hipoglicemia, lo que los convierte en una herramienta terapéutica valiosa en el adulto mayor con DM-2 (59).

### **Mecanismo de acción**

Los GLP-1 actúan imitando la acción del péptido endógeno GLP-1, el cual es la hormona incretina secretada por las células L del intestino delgado, en respuesta a la ingesta de alimentos. Una vez liberado, el GLP-1 se une a receptores específicos acoplados a proteína G, localizados en las células  $\beta$  pancreáticas, donde estimula la secreción de insulina de manera estrictamente glucosa-dependiente, lo que reduce significativamente el riesgo de hipoglucemias. Al mismo tiempo, inhibe la secreción de glucagón por las células  $\alpha$

pancreáticas, retrasa el vaciamiento gástrico y ejerce un efecto de saciedad a nivel central, mediado por su acción sobre centros hipotalámicos reguladores del apetito (58,71).

Más allá del control glucémico, los agonistas del receptor GLP-1 poseen efectos pleiotrópicos de gran relevancia clínica, especialmente en el manejo de pacientes adultos mayores y aquellos con alto riesgo cardiovascular (tabla 4). Diversos estudios han documentado su capacidad para mejorar la función endotelial, reducir la inflamación sistémica, atenuar el estrés oxidativo y modular de manera favorable (72). En modelos experimentales y clínicos, algunos agonistas del receptor GLP-1 han mostrado propiedades neuro-protectoras, con potencial para mejorar la función cognitiva, reducir el riesgo de deterioro neurodegenerativo y favorecer la plasticidad neuronal. De manera paralela, se ha observado que estos fármacos contribuyen a la preservación de la masa y función de las células  $\beta$  pancreáticas al disminuir la apoptosis e incluso promover su supervivencia y proliferación, lo que podría tener implicaciones en la evolución natural de la DM-2 (71).

De este modo, los agonistas del receptor GLP-1 no solo constituyen una estrategia eficaz para el control de la glucemia, sino que también representan una herramienta terapéutica integral, con impacto demostrado en el peso corporal, la salud cardiovascular, la función renal y posiblemente la protección neurológica, aspectos de especial interés en poblaciones envejecidas y con múltiples comorbilidades.

**Tabla 4.**

*Agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1 RA): características principales.*

Fármaco	Frecuencia/vía de administración	Ajuste renal/hepático	Beneficio cardiovascular	Eficacia en HbA1c y peso (ADA 2025)	Comentarios clínicos relevantes
<b>Liraglutida</b>	SC diaria	No requiere ajuste; precaución si eGFR < 15	<b>Sí</b>	↓ HbA1c $\approx$ 1–1.5 %; ↓ peso 2–4 kg	Amplia evidencia CV; útil en DM-2 con obesidad o riesgo CV alto
<b>Semaglutida (SC)</b>	SC semanal	No requiere ajuste renal ni hepático	<b>Sí</b>	↓ HbA1c $\approx$ 1.5–2 %; ↓ peso 4–6 kg	Alta eficacia y adherencia por dosis semanal

Fármaco	Frecuencia/vía de administración	Ajuste renal/hepático	Beneficio cardiovascular	Eficacia en HbA1c y peso (ADA 2025)	Comentarios clínicos relevantes
<b>Semaglutida (VO)</b>	Oral diaria (en ayunas)	No requiere ajuste	<b>No</b>	↓ HbA1c ≈ 1–1.5 %; ↓ peso 2–3 kg	Alternativa oral útil en pacientes con preferencia no inyectable
<b>Dulaglutida</b>	SC semanal	No requiere ajuste; precaución si eGFR < 15	<b>Sí</b>	↓ HbA1c ≈ 1–1.5 %; ↓ peso 1–3 kg	Buena tolerancia en adultos mayores y beneficio CV demostrado
<b>Exenatida LP</b>	SC semanal	Evitar si eGFR < 30	<b>No</b>	↓ HbA1c ≈ 1 %; ↓ peso 1–2 kg	Menor preferencia por ADA 2025; más efectos GI
<b>Lixisenatida</b>	SC diaria	No usar si eGFR < 15	<b>No</b>	↓ HbA1c ≈ 0.8–1 %; ↓ peso 1–2 kg	Efecto posprandial; uso limitado en guías actuales
<b>Tirzepatida</b>	SC semanal	No requiere ajuste renal ni hepático	<b>En evaluación</b>	↓ HbA1c ≈ 2 %; ↓ peso 10–15 %	Agonista dual GIP/GLP-1 de muy alta eficacia; incluida en ADA 2025 como opción de primera línea en obesidad y DM-2

**Fuente:** Elaboración propia con base en ADA (2025). *Standards of Medical Care in Diabetes — 2025*.

### Efectividad Clínica

Los agonistas del receptor GLP-1 han demostrado una eficacia en la reducción de los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c), con descensos promedio entre 0.8 % y 1.6 % dependiendo del tipo de agente y la dosis (58). Su perfil clínico también se destaca por inducir pérdida de peso, en promedio de 2 kg a 4 kg (46), siendo más pronunciada la pérdida de peso con semaglutida, duraglutida y tirzepatida, según la evidencia más reciente de la ADA (2025). Estos efectos metabólicos, sumados a un bajo riesgo de hipoglicemia, confirman el papel de esta clase como una de las terapias más eficaces y seguras para el manejo de DM-2, especialmente en personas mayores con obesidad o resistencia a la insulina.

Numerosos ensayos clínicos como LEADER, REWIND Y SUSTAIN-6, han evidenciado beneficios cardiovasculares, particularmente con liraglutida, semaglutida y dulaglutida, evidenciando reducciones significativas en eventos cardiovasculares mayores, como infarto al miocardio, accidente cerebro vascular y mortalidad cardiovascular (72).

Además, ciertos agentes han mostrado beneficios renales, como la reducción de la albuminuria y retraso en el deterioro de la función renal, ampliando su aplicabilidad en paciente de edad avanzada con enfermedad renal crónica leve a moderada.

### **Consideraciones geriátricas y precauciones**

En la población adulta mayor, los GLP-1 ofrecen ventajas clave al tener bajo riesgo de hipoglicemia, ser bien toleradas en términos cardiovasculares y ofrecer la pérdida de peso. No obstante, es necesario considerar la tolerancia gastrointestinal, particularmente las náuseas y vómitos iniciales, que pueden ser más frecuentes o mal tolerados en esta población. Además, la pérdida de peso debe de ser bajo estricta vigilancia médica y ser aún más controlada en adultos mayores frágiles o con bajo índice de masa corporal (58).

También se deben evaluar antecedentes de pancreatitis, riesgo de deshidratación y trastornos de la motilidad gástrica, dado su efecto sobre el vaciamiento gástrico. La administración subcutánea semanal de la mayoría de estos fármacos puede facilitar la adherencia en adultos mayores con dependencia parcial.

### **Condiciones de ajuste**

Los GLP-1 no requieren ajuste de dosis por función renal, aunque deben utilizarse con precaución en enfermedad renal crónica avanzada ( $eGFR < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ), y están contraindicados en insuficiencia renal terminal. En personas con enfermedad hepática, la mayoría de los agentes pueden utilizarse con precaución, aunque no hay datos suficientes para todos los fármacos (53).

### **Recomendaciones actuales**

De acuerdo con las guías de ADA (2025), los agonistas del receptor GLP-1 son recomendados como terapia inicial o de intensificación en adultos mayores con DM-2, especialmente en presencia de enfermedad cardiovascular establecida, enfermedad renal crónica o necesidad de pérdida de peso. Su perfil favorable en cuanto a hipoglicemias los hace preferibles frente a sulfonilureas o insulina en muchos escenarios geriátricos.

En pacientes robustos y cognitivamente íntegros, con función renal conservada, los GLP-1 pueden utilizarse como monoterapia o en combinación con otros agentes, incluyendo los inhibidores de SGLT2. Las formulaciones de administración semanal han demostrado mejorar la adherencia en adultos mayores y puede facilitar esquemas terapéuticos más simples (73). En adultos mayores con enfermedad renal crónica, algunos agentes como la dulaglutida y semaglutida han demostrado ser seguros hasta en estadios avanzados de la enfermedad, aunque se recomienda vigilancia estrecha de la tolerancia y la hidratación, especialmente en presencia de efectos gastrointestinales. Se recomienda iniciar a bajas dosis y titular progresivamente para minimizar efectos gastrointestinales. En adultos mayores con fragilidad o deterioro funcional, debe valorarse la tolerancia individual, el riesgo de pérdida excesiva de peso o deshidratación, y la posibilidad de simplificar esquemas en tratamientos combinados.

Este grupo farmacológico, representa una herramienta terapéutica eficaz, segura y multifacética en el abordaje de la DM-2 en el adulto mayor. Su acción con bajo riesgo de hipoglucemia, su beneficio en la pérdida de peso, y su impacto positivo en la salud cardiovascular y renal, los posicionan como una de las opciones más relevantes en el tratamiento contemporáneo de esta población.

### **Tiazolidinedionas (Glitazonas)**

Las tiazolidinedionas (TZD), también conocidas como glitazonas, constituyen un grupo de medicamentos antidiabéticos orales que actúan como agonistas selectivos del receptor activado por el proliferador del peroxisoma gamma (PPAR- $\gamma$ ). Desde su introducción, han sido valoradas por su capacidad para mejorar la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos, particularmente en músculo esquelético y tejido adiposo, ofreciendo beneficios metabólicos más allá del control glicémico. En el contexto de adulto mayor, su uso requiere un análisis cuidadoso del balance entre beneficios y riesgo, dada la mayor prevalencia de comorbilidades cardiovasculares, fragilidad y patologías óseas en esta población (59).

### **Mecanismo de acción**

Las TZD ejercen su acción fundamental a través de la activación del receptor nuclear gamma activado por proliferador de peroxisomas (PPAR- $\gamma$ ), el cual modula la expresión de múltiples genes implicados en el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Esta activación promueve la diferenciación y maduración de adipocitos, favorece la captación periférica de glucosa en el músculo esquelético mediante la translocación de transportadores GLUT-4, y reduce la lipólisis en el tejido adiposo, lo que contribuye a disminuir la resistencia a la insulina, eje central en la fisiopatología de la DM-2 (58,74).

Adicionalmente, las TZD han demostrado efectos extra pancreáticos y pleiotrópicos de relevancia clínica. Entre estos destacan su acción antiinflamatoria y anti fibrótica, mediada por la reducción en la producción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina-6 (IL-6), así como por la inhibición de vías de señalización involucradas en la inflamación crónica. Estos mecanismos contribuyen a mejorar la función endotelial y a ejercer un efecto protector sobre el sistema cardiovascular. Asimismo, su influencia favorable sobre el perfil lipídico incluye la reducción de los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres y triglicéridos, acompañada de un incremento modesto del colesterol HDL, con un impacto indirecto sobre la sensibilidad insulínica y la salud vascular (74).

Dentro de este grupo farmacológico, la rosiglitazona y la pioglitazona son los representantes más estudiados. Aunque ambas comparten mecanismos de acción, la pioglitazona ha demostrado beneficios adicionales en contextos clínicos específicos (tabla 5). A nivel cardiovascular, estudios clínicos sugieren que puede mejorar la resistencia vascular y reducir marcadores de riesgo aterosclerótico. En el ámbito hepático, la pioglitazona ha sido evaluada como una de las pocas opciones farmacológicas efectivas en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD). Diversos ensayos han evidenciado su capacidad para mejorar la resistencia a la insulina hepática, reducir las concentraciones séricas de transaminasas y, lo más relevante, inducir mejoras histológicas en la inflamación y la esteatosis hepática, con potencial impacto en la prevención de la progresión hacia esteatohepatitis no alcohólica y fibrosis hepática (75).

En conjunto, las TZD no solo representan una herramienta útil en la optimización del control glucémico, sino que también ofrecen beneficios adicionales sobre la inflamación sistémica, la función endotelial, el perfil lipídico y la salud hepática, lo que refuerza su papel en un enfoque integral del tratamiento de la DM-2, particularmente en pacientes con comorbilidades metabólicas asociadas.

**Tabla 5.**

*Tiazolidinedionas (TZD): características farmacológicas y consideraciones clínicas.*

Fármaco	Dosis habitual recomendada	Mecanismo principal	Ajuste renal / hepático	Efectos adversos relevantes	Consideraciones geriátricas (ADA 2025)
<b>Pioglitazona</b>	15–45 mg una vez al día	Agonista PPAR- $\gamma$ : mejora sensibilidad a la insulina en músculo y tejido adiposo	No requiere ajuste renal; evitar si insuficiencia hepática moderada a grave (ALT > 2.5 $\times$ VN)	Edema, aumento de peso, riesgo de insuficiencia cardíaca, fracturas en mujeres, posible empeoramiento de retención de líquidos	Puede considerarse en pacientes con resistencia a la insulina y NAFLD. Evitar en adultos mayores con IC o riesgo de caídas/osteoporosis.
<b>Rosiglitazona</b>	4–8 mg/día (1–2 tomas diarias)	Agonista PPAR- $\gamma$ : similar a pioglitazona	No requiere ajuste renal; evitar si disfunción hepática significativa	Mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema; sin beneficio CV probado	ADA 2025 no la recomienda por riesgo cardiovascular y disponibilidad limitada.

**Nota:** Según la ADA (2025), las tiazolidinedionas no deben combinarse con insulina en adultos mayores con tendencia a edema o aumento de peso, debido al riesgo de sobrecarga de volumen y descompensación cardíaca.

**Fuente:** Elaboración propia con base en American Diabetes Association (ADA). *Standards of Medical Care in Diabetes — 2025*.

### Efectividad clínica

Las TZD reducen la hemoglobina glicosilada entre 0.5 % y 1.4 % siendo eficaces como monoterapia o en combinación con otros agentes. En adultos mayores con resistencia a la insulina marcada y disfunción metabólica, su capacidad de restaurar la sensibilidad insulínica es especialmente relevante. La pioglitazona ha sido asociada con reducción en eventos cardiovasculares en ciertos subgrupos de paciente, como los que tiene síndrome metabólico o enfermedad coronaria establecida (76). Sin embargo, los beneficios clínicos deben evaluarse cuidadosamente frente a sus potenciales riesgos.

### **Consideraciones geriátricas y precauciones**

En el adulto mayor, el uso de TZD requiere precaución debido al riesgo aumentado de retención hídrica, edema periférico, insuficiencia cardiaca congestiva (particularmente en clases funcionales NYHA III y IV), y mayor incidencia de fracturas óseas, especialmente en mujeres postmenopáusicas (75). La pioglitazina ha sido asociada con el aumento en el riesgo de fracturas de huesos largos y distales. Además, existe una señal débil pero persistente sobre el riesgo de cáncer vesical, especialmente con tratamientos prolongados o en presencia de antecedentes urológicos.

Por lo tanto, deben evitarse en paciente con insuficiencia cardiaca clínicamente significativa, fragilidad ósea, o historia de caídas. En geriatría, estas consideraciones son clave al valorar la seguridad farmacológica.

### **Condiciones de ajuste**

Las TZD no requieren ajuste por función renal, lo cual representa una ventaja frente a otros antidiabéticos orales en pacientes con deterioro moderado o severo del filtrado glomerular. Tampoco requieren modificación por edad o peso corporal. No obstante, es prudente iniciar con dosis mínimas efectivas (por ejemplo, pioglitazona 15mg/día) y ajustar progresivamente según la tolerancia clínica del paciente y los parámetros de control glicémico. Su inicio lento ayuda a mitigar la aparición de edemas o ganancia de peso abrupta (77).

### **Recomendaciones actuales**

Las guías de ADA (2025) recomiendan considerar la TZD en paciente seleccionados con resistencia a la insulina marcada, sin antecedentes de insuficiencia cardiaca ni alto riesgo de fracturas. En adultos mayores robustos, pueden utilizarse como parte de una estrategia combinada, especialmente cuando la metformina esta contraindicada o es insuficiente. La pioglitazona puede ser útil en presencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica o perfil lipídico aterogénico (25). En adultos mayores con múltiples comorbilidades, la decisión debe basarse en una evaluación geriátrica integral, balanceando los riesgos cardiovasculares y óseos, así como el estado funcional y cognitivo del paciente.

### **Inhibidores de la $\alpha$ glucosidasa**

Los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa, como acarbosa, miglitol y voglibosa, actúan ralentizando la digestión de carbohidratos complejos en el intestino delgado, lo que permite una absorción más gradual de la glucosa. Aunque su uso ha sido limitado en algunos países occidentales, estos fármacos pueden ser particularmente útiles en adultos mayores cuya dieta contiene una proporción significativa de carbohidratos de absorción lenta, como los almidones, o en quienes presentan un patrón de hiperglicemia predominantemente postprandial (58). Su bajo riesgo de inducir hipoglicemia los convierte en una opción terapéutica segura para personas con fragilidad o con alto riesgo de caídas (78).

### **Mecanismo de acción**

El mecanismo de acción estrictamente intestinal y no sistémico de los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa les confiere un perfil de seguridad favorable cuando se utiliza como monoterapia. Al actuar localmente en la luz intestinal, retrasan la hidrólisis y absorción de carbohidratos complejos, modulando la respuesta posprandial de la glucemia sin inducir estimulación directa de la secreción de insulina. Esta característica explica el bajo riesgo de hipoglicemia, especialmente cuando se utilizan en monoterapia, lo que representa una ventaja significativa frente a otras clases de fármacos hipoglucemiantes (58).

En el contexto geriátrico, esta seguridad adquiere especial relevancia, dado que la hipoglicemia en adultos mayores se asocia con consecuencias potencialmente graves, incluyendo caídas, deterioro cognitivo agudo, arritmias y eventos cardiovasculares adversos; y, la posibilidad de reducir estas complicaciones, los convierte en una opción terapéutica atractiva para esta población (79).

Otra ventaja importante es que, al carecer de una absorción sistémica relevante, estos fármacos no requieren ajuste de dosis en presencia de enfermedad renal crónica leve o moderada, lo que amplía su aplicabilidad clínica en adultos mayores, quienes frecuentemente presentan algún grado de deterioro de la función renal. Este aspecto diferencia a los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa de otros agentes antidiabéticos orales cuyo uso está limitado por la tasa de filtración glomerular (25).

En conjunto, estas propiedades hacen de los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa una herramienta útil para el manejo individualizado de la DM-2 en pacientes de edad avanzada (tabla 6), priorizando la seguridad, el control posprandial de la glucemia y la minimización de riesgos asociados al tratamiento farmacológico.

**Tabla 6.**

*Inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa: características farmacológicas y consideraciones geriátricas.*

Fármaco	Dosis y administración	Mecanismo	Efectos adversos	Contraindicaciones	Consideraciones geriátricas (ADA 2025)
<b>Acarbosa</b>	25 mg con el primer bocado de cada comida; aumentar gradualmente hasta 50–100 mg tres veces al día	Inhibe enzimas intestinales $\alpha$ -glucosidasas, retrasando la digestión y absorción de carbohidratos	Flatulencia, distensión y diarrea (dependientes de la dosis)	Enfermedad intestinal inflamatoria, cirrosis o creatinina > 2 mg/dL	Iniciar con dosis bajas y titulación lenta; segura en ERC leve-moderada; usar <b>glucosa pura</b> si hay hipoglucemia combinada con otros fármacos
<b>Miglitol</b>	25 mg con el primer bocado de cada comida; aumentar hasta 100 mg TID según tolerancia	Igual mecanismo que acarbosa	Flatulencia, diarrea leve	Enfermedad intestinal significativa o eGFR < 25 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	Perfil similar a acarbosa; útil en mayores robustos con hiperglucemia posprandial; bajo riesgo de hipoglucemia

**Fuente:** Elaboración propia con base en American Diabetes Association (ADA). *Standards of Medical Care in Diabetes — 2025*.

### Efectividad clínica

La acarbosa produce una reducción modesta de la hemoglobina glicosilada (aproximadamente 0.5 % - 0.8 %), y mejora sustancialmente la glicemia postprandial (aproximadamente entre 30-40 mg/dl). En estudios asiáticos y poblaciones con dietas altas en almidón, se ha observado eficacia sostenida de sin riesgo de hipoglicemia, incluso en dosis bajas. También hay evidencia reciente de efectos favorables en el perfil lipídico, como una reducción de LDL y además también se ha evidenciado una reducción en marcadores inflamatorios (80).

### **Consideraciones geriátricas y precauciones**

En los adultos mayores, los principales efectos adversos son gastrointestinales: flatulencia, diarrea y distensión abdominal, que se suelen ser dosis dependientes y se atenúan con titulación progresiva (81). No generan hipoglicemia por sí mismas, pero si se combinan con secreta-gogos o insulina, pueden ocurrir hipoglicemias severas ameritando uso de soluciones glucosadas intravenosas, ya que la acarbosa impide la recuperación mediante la administración o ingesta de carbohidratos complejos. Están contraindicados en enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad hepática severa o en casos de creatinina mayor a 2 mg/dl.

### **Condiciones de ajuste**

No requiere ajuste por disfunción renal ni hepática leve-moderada, ya que su absorción sistémica es mínima. Sin embargo, en ancianos frágiles o con bajo peso pueden requerirse comenzar con dosis muy bajas (por ejemplo 25 mg con el tiempo de comida principal) e ir escalando dosis según la tolerancia del paciente.

### **Recomendaciones actuales**

Las guías ADA (2025) posicionan a este grupo farmacológico como una opción complementaria para paciente con hiperglicemia postprandiales predominante y bajo riesgo de intolerancia gastrointestinal (25). En adultos mayores funcionales, pero con tendencia a hipoglicemia, constituyen una alternativa segura a otros secreta-gogos. En la población geriátrica, su uso debe evaluarse considerando adherencia, tolerancia y el tipo de dieta del paciente. Se recomiendan como adyuvantes a metformina o en combinación con otros grupos, especialmente donde la pérdida de peso no es prioritaria, pero se busca minimizar hiperglicemias después de las comidas.

### **Antagonistas de GIP/GLP1**

#### **Mecanismo de acción**

Los agonistas duales GIP/GLP-1 (p. ej. tirzepatida) activan receptores de GIP y GLP-1; produciendo aumento de la secreción de insulina dependiente de glucosa, supresión del glucagón y retraso del vaciado gástrico y aumento de la saciedad, lo que contribuye a

reducción de glucemia y pérdida de peso (58). Además, se han observado efectos pleiotrópicos metabólicos, como mejora de la sensibilidad insulínica y reducción de grasa corporal (82).

### **Efectividad clínica**

En ensayos de fase 3 y estudios comparativos, la adición de un GLP-1 RA o de un agonista dual GIP/GLP-1 a metformina produce reducciones de A1C mayores (típicamente  $\sim 1- \geq 2\%$  según potencia) y pérdidas ponderales relevantes; los estudios mencionados (p. ej. SURPASS) muestran que tirzepatida alcanza eficacia glicémica igual o superior a insulina basal en varios escenarios.

En comparación con intensificación mediante insulina, los GLP-1 RAs y el agonista dual muestran menor riesgo de hipoglucemia y efectos favorables sobre peso; por tanto, se los considera opciones preferentes cuando no hay insuficiencia absoluta de insulina (58).

### **Recomendaciones actuales**

En adultos con DM-2 sin evidencia de insuficiencia insulínica, la ADA (2025) recomienda preferir un GLP-1 RA, incluido el agonista dual GIP+GLP-1, en lugar de iniciar insulina. Si ya se necesita intensificar, se recomienda agregar GLP-1 RA o agonista dual a basal (o usar combinación fija si disponible) antes de pasar a pradiel o intensificar insulina por el beneficio en A1C, peso y menor hipoglucemia.

### **Consideraciones geriátricas en adultos mayores**

Se recomienda evaluar constantemente la tolerabilidad, efectos adversos como incluida retinopatía y eventos gastrointestinales; y, la carga del tratamiento en personas mayores; así como, vigilancia de retinopatía en personas de mayor edad o con larga duración de diabetes cuando se usan GLP-1 RAs. Además, en pacientes geriátricos con alta fragilidad, bajo peso, riesgo de malnutrición o limitaciones funcionales se favorece empezar con dosis bajas e ir aumentando lentamente y evitar esquemas complejos (59,83).

También, es necesario vigilar pérdida de peso excesiva y signos de sarcopenia o malnutrición; en ancianos frágiles, la pérdida de masa magra puede ser contraproducente.

Si el paciente recibe insulina o sulfonilurea, se debe reducir o ajustar esas terapias al iniciar tratamiento con tirzepatida para minimizar riesgo de hipoglucemia; así como, evaluar la carga del tratamiento; por ejemplo, las inyectables semanales simplifican adherencia, pero se debe valorar la capacidad cognitiva y funcional para manejo y seguimiento (83).

### **Condiciones de ajuste de dosis**

Para la mayoría de los GLP-1 RAs y para el agonista dual, no suele requerirse ajuste de dosis por insuficiencia renal, pero se debe monitorizar la función renal si aparecen reacciones gastrointestinales graves; en caso de efectos gastrointestinales como náuseas, vómitos o diarrea; se recomienda titulación escalonada y medidas dietarias para mitigarlos. También se requiere evaluar riesgo de pancreatitis, colelitiasis y vigilar retinopatía en pacientes de riesgo (58).

### **3.3 Insulinas**

El manejo de la diabetes mellitus (DM) en el adulto mayor es intrínsecamente complejo debido a la heterogeneidad de esta población, que abarca desde individuos robustos y funcionales hasta aquellos con fragilidad, múltiples comorbilidades y deterioro cognitivo. En este contexto, la insulinización emerge como una estrategia terapéutica potente y a menudo indispensable, pero que requiere una individualización extrema para maximizar los beneficios y minimizar los riesgos, especialmente el de hipoglicemia. Las guías de ADA (2025) continúan reforzando este enfoque en el paciente, adaptando los objetivos y las estrategias de tratamiento a las características geriátricas.

Como bien se ha mencionado anteriormente, la individualización forma parte de manejo geriátrico contemporáneo. Por ejemplo, los adultos mayores sanos y funcionales, con buena salud, función cognitiva intacta y expectativa de vida sustancial; los objetivos de HbA1c pueden ser más estrictos generalmente menor de 7.0 %. En estos casos, los esquemas

de insulina buscan un control óptimo de la glicemia en aras de prevenir complicaciones a largo plazo (59).

En contraparte; están los pacientes complejos/frágiles, que son aquellos con múltiples comorbilidades, con criterios clínicos de fragilidad, dependencia funcional, deterioro cognitivo de moderado a severo, con expectativa de vida limitada; en este escenario los objetivos de HbA1c deben ser menos estrictos (por ejemplo, menos de 8 % o en casos severos menos de 8.5 %), de esta manera se prioriza la prevención de complicaciones como la hipoglicemia y reducción de síntomas.

Los adultos mayores tienen mayor riesgo de hipoglicemia en comparación con adultos jóvenes por muchas razones, por ejemplo: deterioro cognitivo, ingesta irregular de comidas y empeoramiento de la función renal. Es bien conocido, que la hipoglicemia es el riesgo más crítico y temido en el adulto mayor insulinizado, ya que pueden ser origen de síndrome de caídas, fracturas, eventos cardiovasculares, hospitalizaciones y acelerar el deterioro cognitivo. Las guías de ADA (2025) promueve estrategias para mitigar el riesgo (25,84); es por esto, que la selección de tipo de insulina y el régimen, son sustancialmente importantes, siempre se debe optar por un manejo que se base en una titulación lenta y conservadora de las dosis de insulina, hacer revisión frecuentemente y hasta posibles desprescripciones de otros fármacos hipoglicemiantes, ya que pueden aumentar el riesgo de hipoglicemia.

En cuanto a la simplificación del régimen de insulina, se sabe que la complejidad de régimen es una barrera para la adherencia. Las guías recomiendan optar por los regímenes de insulina sencillos que permitan alcanzar los objetivos individuales, especialmente en aquellos pacientes con limitaciones funcionales o cognitivas. Esto puede implicar el uso de insulinas basales de larga duración con una inyección única diaria (25,81).

Por otro lado, las guías de ADA (2025) abogan por el uso de monitoreo continuo de glucosa (MCG) en adultos mayores que usan insulina, para así reducir las hipoglicemias y mejorar el control sin aumentar la carga de digito-punción. Incluso; ya existen estudios al respecto; como lo es el estudio DIAMOND, el cual habla sobre las múltiples inyecciones

diarias y el monitoreo continuo de glucosa, demostrando que en adultos de más de 60 años con DM-1 o DM-2, que utilizan múltiples inyecciones diarias de insulina, el uso de MCG se asoció con una menor hemoglobina glicosilada y una menor variabilidad glicémica. Por ende, la evidencia reciente, respalda este beneficio. Sin embargo, se debe tomar en cuenta que no en todos los escenarios es posible este tipo de monitoreo, es importante tomar en cuenta las condiciones de los sistemas de salud, esto es especialmente relevante en países de tercer mundo.

Para poder hacer una adecuada prescripción sustitutiva de insulina, se debe tener claras las bases de secreción endógena. Se sabe que la secreción de insulina es un proceso fisiológico, dinámico y regulado, mediado por las células  $\beta$  pancreáticas, que el objetivo principal es mantener la glicemia dentro de un rango estrecho (70-126 mg/dl) a lo largo del día. Esta secreción incluye una liberación basal continua en ayunas (alrededor del 40 % del total diario) y picos postprandiales rápidos mediados por estímulos alimentarios y hormonas gastrointestinales, especialmente el GLP-1, que conforman el efecto incretínico.

La regulación paracrina entre las células  $\beta$ ,  $\alpha$  y  $\delta$  del islote pancreático, a través de insulina, glucagón y somatostatina; respectivamente, también participa en este delicado equilibrio. Aproximadamente el 50 % de la insulina secretada se extrae en el hígado tras su liberación en el sistema portal, lo que limita la producción hepática de glucosa y minimiza la exposición periférica excesiva. En contraste, la administración subcutánea de insulina exógena omite esta vía, aumentando las concentraciones periféricas de forma no fisiológica. Esto representa uno de los principales desafíos en terapia sustitutiva con insulina, especialmente en personas con DM-1, donde es necesario imitar la secreción basal como la prandial mediante las formulaciones de insulinas de acción prolongada y rápida (85,86).

Por lo anteriormente mencionado; el diseño de análogos de insulina se ha enfocado en modificar su estructura molecular para optimizar tanto su farmacocinética como su farmacodinamia, facilitando perfiles más predecibles de absorción, hora de inicio, pico y duración de acción. Desde sus inicios con las insulinas animales, la tecnología permitió el desarrollo de insulina humana recombinante y, posteriormente, análogos con propiedades

mejoradas, hoy ampliamente utilizados en el manejo de DM-1 y DM-2. A la fecha, las insulinas exógenas disponibles incluyen formulaciones de acción ultrarrápida, rápida, intermedia y prolongada, así como combinaciones premezcladas. Su elección debe considerar el perfil glicémico del paciente, su estado funcional y la seguridad del esquema, esto es de particular importancia en la población adulta mayor (85).

## **Tipos de insulina y consideraciones geriátricas**

### ***Insulinas basales***

Análogos de insulina de acción prolongada, para lograr imitar la secreción endógena de insulina de manera constante durante 24 horas, fue necesario mejorar la biotecnología para lograr una absorción lenta y prolongada tras la administración subcutánea de insulina exógena. Las modificaciones moleculares responsables de estas propiedades farmacológicas ventajosas, en comparación con insulina humana fueron la adición de dos argininas en el extremo C-terminal de la cadena B y la sustitución de una asparagina sensible al ácido en la posición A21 por un residuo de glicina (85).

La insulina glargina fue el primer análogo de insulina de acción prolongada diseñado para imitar la secreción basal sostenida. Su estructura fue modificada para reducir la solubilidad en el tejido subcutáneo, lo que permite una absorción lenta y sin picos significativos. Se administra habitualmente una vez al día y ha demostrado un mejor control glicémico y menos riesgo de hipoglucemia, especialmente nocturna, en comparación con la insulina NPH tanto en la DM-1 como en la DM-2 (85). En el fenómeno de Somogy, la causa es una dosis excesiva de insulina nocturna que provoca hipoglucemia y luego hiperglucemia de rebote. Por lo tanto, se reduce la dosis de la insulina basal (como NPH, glargina, detemir o degludec) o se ajusta el horario de aplicación. También puede recomendarse una colación antes de dormir si el paciente usa insulina intermedia (NPH). En el fenómeno del Alba, el problema es el insuficiente efecto de la insulina durante las últimas horas de la madrugada, debido al aumento fisiológico de hormonas contrarreguladoras. En este caso, se puede aumentar la dosis de insulina basal, cambiar el horario de aplicación (por ejemplo, aplicar NPH más tarde o sustituirla por una insulina basal de acción prolongada como glargina o

degludec), o en usuarios de bombas de insulina, programar un aumento temporal de la tasa basal antes del amanecer.

Posteriormente, se desarrolló la formulación concentrada glargina U300, con un perfil de acción más plano y prolongado, menor variabilidad farmacocinética y una reducción adicional del riesgo de hipoglicemia, aunque requiere dosis ligeramente mayores que la formulación U100 para alcanzar el mismo efecto. Tanto la glargina U100 como U300; junto con otros análogos como degludec, han demostrado superioridad sobre la NPH, en cuanto a estabilidad glicémica y seguridad, convirtiéndose en las opciones preferidas para regímenes basales en pacientes con diabetes. La investigación en insulinas continuará, incluso una de las más reciente es la insulina icodec, insulina de administración semanal, que a la fecha ya ha demostrado eficacia y seguridad comparables con glargina U100 en paciente con DM-2, lo que representa una alternativa prometedora para mejorar la adherencia terapéutica (85).

Este grupo es de especial relevancia geriátrica, ya que son la opción preferida para iniciar insulinización en adultos mayores, incluso frágiles, siempre con dosis bajas y titulación lenta (85,86).

La insulina NPH (protamina neutra Hagedorn) es una suspensión de insulina con protamina y zinc, diseñada para retrasar su absorción tras la aplicación subcutánea. Presenta un inicio de acción entre 2,5 y 3 horas, un pico a las 5-7 horas y una duración aproximada de 13 a 16 horas. A pesar de haber sido un avance importante en su época, su uso se asocia a una mayor variabilidad en cuanto a efecto hipoglicemiante y un perfil farmacocinético menos predecible en comparación con los análogos de insulina más modernos. En el caso de los pacientes con DM-1, su perfil con un pico de acción y duración limitada no imita adecuadamente la secreción basal fisiológica, por lo que puede requerirse su administración dos a veces al día. En cambio, en paciente con DM-2, la insulina NPH una opción válida cuando se priorizan esquemas de bajo costo, con aplicaciones una o dos veces al día. Además, también se emplea con eficiencia en el manejo de la hiperglicemia inducida por corticosteroides, gracias a su capacidad para coincidir con los picos glicémicos retardados (85).

### ***Insulina de acción rápida y ultrarrápida***

La insulina regular, prandial o de bolo, tiene como finalidad atenuar el pico hiperglicemia postprandial, reproduciendo de manera similar la secreción fisiológica de insulina asociada a la ingesta de alimentos. Para este fin, la formulación ideal debe presentar una absorción rápida al torrente sanguíneo. La insulina humana regular, fue la primera insulina de acción rápida disponible, mantiene la misma secuencia de aminoácidos que la insulina endógena. Tras su administración subcutánea, las moléculas hexaméricas se disocian en monómeros y dímeros, permitiendo su absorción. Este proceso conlleva un inicio de acción retardado, entre 30 y 60 minutos después de la inyección, un pico de efecto a las 2-4 horas y una duración de 6-8 horas, dependiente de las dosis administradas. En comparación con la secreción endógena postprandial, de inicio rápido y duración breve, la insulina regular presenta limitaciones para el control prandial; motivo por el cual, ha sido reemplazada en gran medida por análogos de acción rápida. No obstante, mantiene un uso frecuente por vía intravenosa en el contexto hospitalario, particularmente en el tratamiento de la cetoacidosis diabética (85,87).

Los análogos de insulina de acción rápida, como lo son lispro, aspar y glulisina, fueron desarrollados mediante modificaciones en la secuencia de aminoácidos para reducir la auto asociación de monómeros y lograr una absorción más rápida y una duración más corta que la insulina humana regular. Estos análogos alcanzan sus inicios de acción en 10-15 minutos, con un pico a los 60-90 minutos y una duración aproximada de 3-5 horas. En comparación con la insulina regular, han demostrado menor incidencia de hipoglicemia y mejor control de la hiperglicemia posprandial, aunque su impacto en la reducción de la HbA1c es modesto, especialmente en paciente con DM-2 (84). Una ventaja de práctica relevante de este grupo farmacológico, es la posibilidad de administrarlos inmediatamente antes de comer, lo que puede favorecer la adherencia terapéutica (85).

Los análogos de insulina de acciones ultrarrápida, como la aspar ultrarrápida y la lispro ultrarrápida, presentan una absorción más acelerada que formulaciones previas, permitiendo su administración al inicio de los tiempos de comida o hasta 20 minutos después. La aspar ultrarrápida incorpora nicotina-mida y L-arginina para favorecer una absorción una absorción

más rápida y un mayor efecto hipoglicemiante temprano frente a la aspar convencional. La lispro ultrarrápida, que contiene citrato y treprostínil como potenciadores de absorción, muestran un inicio más rápido y mayor reducción temprana de glucosa en comparación con la lispro tradicional. En pacientes con DM-1, ambas formulaciones han demostrado mejorar el control glicémico posprandial frente a sus análogos de acción rápida convencionales (85,87).

### ***Insulinas premezcladas***

Las formulaciones de este tipo combinan una proporción fija de insulina de acción rápida y una de acción intermedia, ofreciendo cobertura basal como prandial con menos inyecciones que el esquema basal-bolo. Pueden elaborarse a partir de insulinas humanas o análogos, en proporciones como NPH/regular (70/30), lispro protamina/lispro (75/25 o 50/50) y aspart protamina/aspart (70/30). Los análogos premezclados muestran mejor control posprandial que las formulaciones humanas, debido a un inicio más rápido del componente prandial. Asimismo; las combinaciones de insulina basal premezclada con agonistas de receptor GLP-1 ofrecen una reducción significativa de la glicemia, con menor riesgo de hipoglicemia y ganancia de peso que el régimen basal-bolo (85,87).

La información anterior se resume en la Tabla 7; en la cual se muestran algunos ejemplos de los tipos de insulinas disponibles y las ventajas de su utilización, enfocando las consideraciones en la población adulta mayor.

**Tabla 7.**

*Tipos de insulina y consideraciones geriátricas.*

<b>Tipo</b>	<b>Ejemplos</b>	<b>Inicio / Pico / Duración (h)</b>	<b>Ventajas principales</b>	<b>Consideraciones en adultos mayores</b>
<b>Rápida</b>	Regular	30–60 / 2–4 / 6–8	Económica; útil en hospital	Mayor riesgo de hipoglucemia si se retrasa la comida
<b>Análogos rápidos</b>	Lispro, Aspart, Glulisina	10–15 / 60–90 / 3–5	Menor hipoglucemia; más fisiológica	Se aplican justo antes o al iniciar la comida
<b>Ultrarrápida</b>	Lispro y Aspart ultrarrápidas	<10 / 30–60 / 3–4	Más flexibles; acción inmediata	Útiles si hay horarios variables de comida

Tipo	Ejemplos	Inicio / Pico / Duración (h)	Ventajas principales	Consideraciones en adultos mayores
<b>Intermedia</b>	NPH	2-3 / 5-7 / 13-16	Bajo costo	Mayor variabilidad y riesgo de hipoglucemia nocturna
<b>Basal (prolongada)</b>	Glargina, Detemir, Degludec	1-4 / sin pico / 20-42	Perfil plano; menor hipoglucemia	<b>Primera elección</b> en mayores; iniciar dosis bajas
<b>Premezclada</b>	70/30, 75/25, 70/30 (análogos)	10-60 / 1-8 / hasta 24	Menos inyecciones	Requiere alimentación regular; riesgo si se omiten comidas

**Nota:** En el adulto mayor, la elección del tipo de insulina depende más de la funcionalidad, la alimentación y el riesgo de hipoglucemia que del valor de HbA1c.

**Fuente:** Elaboración propia con base en American Diabetes Association (ADA). *Standards of Medical Care in Diabetes — 2025*.

### Estrategia de insulinización en el adulto mayor

El inicio de la terapia con insulina en el adulto mayor constituye un proceso complejo que amerita tener un balance entre el adecuado control glicémico con la seguridad del régimen, priorizando la prevención de hipoglicemia y preservación de la funcionalidad. Como ya se ha mencionado previamente, la ADA (2025), subraya la importancia de la individualización de objetivos y simplificación de esquemas en la población geriátrica, debido a su amplia heterogeneidad (25). La prescripción adecuada de insulina debe tomar en cuenta el estado funcional, la expectativa de vida, riesgo de hipoglicemia, estado cognitivo, red de apoyo y las preferencias del paciente.

Como estrategia inicial se tiene a la insulina basal, de donde se recomienda iniciar con análogos de insulina de acción prolongada (glargina U100/U300, degludec, detemir) o NPH en dosis inicial de 0.1 -0.2 IU/kg/día. La titulación debe ser lenta y conservadora, con incrementos de 1-2 IU cada 3-7 días hasta alcanzar la meta glicémica en ayunas, vigilando siempre de manera estrecha la aparición de hipoglicemias nocturnas. Los análogos de insulina basales ofrecen ventaja frente a NPH en términos de menos variabilidad glicémica y menos riesgo de hipoglicemia nocturna (58).

En muchas ocasiones tendremos que intensificar el esquema basal, dentro de las principales estrategias de intensificación, se tiene el régimen basal-plus, el cual consiste en

añadir una dosis de insulina rápida antes de la comida principal, y este esquema es particularmente útil en casos en donde la glicemia en ayunas está controlada, pero la HbA1c se mantiene elevada. Por otro lado, está el esquema bolo-basal, que consiste en optimización de tratamiento con múltiples inyecciones diarias, está reservado para adultos mayores robustos, con adecuado soporte y capacidad de automanejo.

Además; dentro de un adecuado manejo del adulto mayor insulizado, está la simplificación y desprescripción, lo cual es particularmente importante en paciente con deterioro cognitivo, o con alto riesgo de hipoglicemias, en donde se debe priorizar la simplificación de régimen, favoreciendo esquemas de una sola inyección diaria. En escenarios de salud muy deteriorados o expectativa limitada, puede ser necesario la reducción de dosis o incluso desprescripción de la terapia insulínica (88). Se debe mantener siempre un enfoque individualizado, simple y seguro, de manera tal que los objetivos glicémicos estén adaptados al estado funcional y la expectativa de vida, con el propósito de mantener la calidad de vida y minimizar riesgos.

## **CAPÍTULO 4. ENFOQUE FUNCIONAL Y RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS INDIVIDUALIZADAS**

### **4.1 De objetivos glicémicos a metas centradas en la persona: evaluación integral como base de tratamiento individualizado**

El manejo de la diabetes en el adulto mayor ha evolucionado desde el enfoque tradicional, centrado en un objetivo glicémico estricto, hacia un paradigma más amplio que prioriza al paciente en su totalidad. Este cambio de perspectiva, se debe a la heterogeneidad de la población geriátrica, donde veremos pacientes adultos mayores robustos y autónomos, y otros con fragilidad, dependencia funcional o con múltiples comorbilidades (25,88).

Es por este motivo es que la individualización de las metas terapéuticas constituye un principio fundamental. Para los adultos mayores sanos, con buena capacidad funcional y expectativa de vida prolongada, pueden plantearse objetivos más estrictos de HbA1c menor de 7 %, siempre que el riesgo de hipoglicemia sea bajo y el tratamiento no comprometa la calidad de vida del paciente. Por el contrario; en aquellos con fragilidad y deterioro cognitivo de enfermedades avanzadas, las metas deben flexibilizarse, es decir, con glicadas de menos de 8 %-8.5 %, priorizando la seguridad, el confort y la prevención de las complicaciones agudas (79,89).

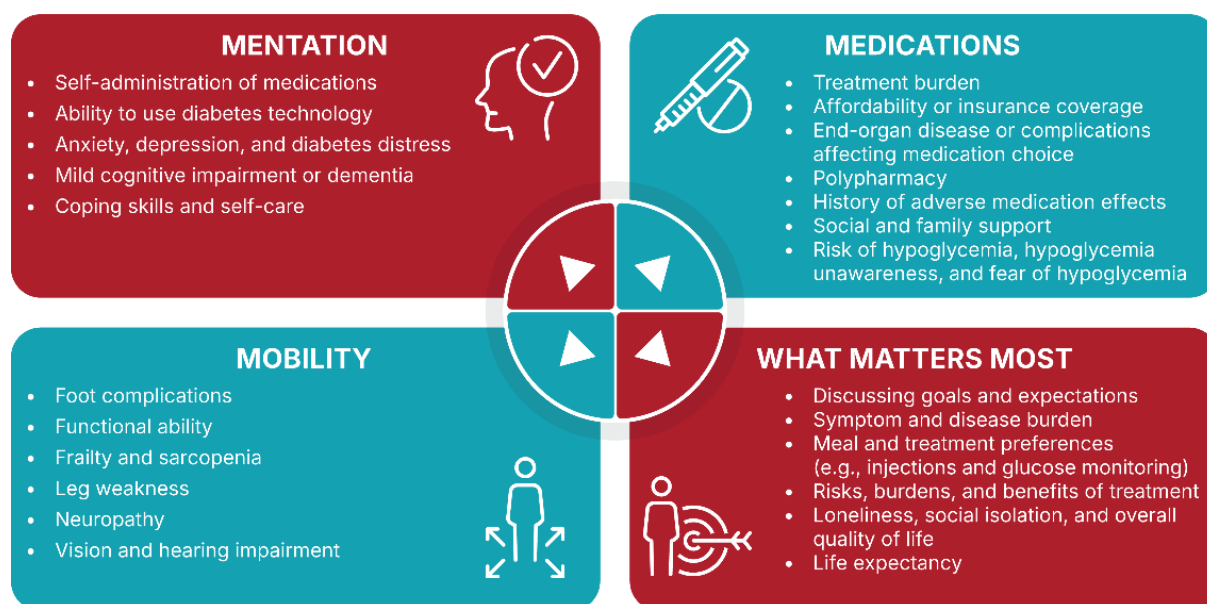
La valoración geriátrica integral (VGI) se convierte, por tanto, en la base del tratamiento individualizado. Esta valoración incluye la exploración de la funcionalidad, estado cognitivo, presencia de comorbilidades, red de apoyo social y las preferencias del paciente. Integrar estos elementos en la toma de decisiones nos permite establecer metas realistas, acordes al estado global del paciente y orientadas no sólo al objetivo glicémico, sino también a la preservación de la independencia y la calidad de vida. La transición de un modelo glucocéntrico hacia uno centrado en la persona, refuerza la necesidad de adaptar cada estrategia al perfil clínico y funcional del adulto mayor diabético. La VGI es la herramienta que articula este proceso, garantizando un manejo que equilibre eficacia y seguridad en concordancia con los valores y prioridades del paciente (90).

## 4.2 Modelo de las 4M y evaluación del riesgo-beneficio en toma de decisiones compartidas

El modelo de las 4M, integra cuatro dominios fundamentales que es la esfera cognitiva, la movilidad, medicamentos y metas del paciente, con el propósito de orientar la individualización del tratamiento en adulto mayor diabético (figura 3). Este enfoque permite evaluar de manera sistemática los riesgos y beneficios de la intervención, garantizando que las decisiones terapéuticas estén alineadas con la condición funcional, la expectativa de vida y las preferencias del paciente (59,88,90).

**Figura 3.**

*Esquema para la utilización del marco de las 4Ms de sistemas de salud amigables con la edad para abordar problemas específicos que pueden afectar el manejo de la diabetes.*



Fuente: Adaptado de ADA, 2025, 13. *Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes—2022*.

La evaluación cognitiva resulta esencial, dado que condiciones como el deterioro cognitivo, incluso en etapas leves, afectan la adherencia, el manejo de la enfermedad y aumenta la vulnerabilidad a la hipoglicemia. Ya en pacientes que se encuentran rango demencial, sea moderado o severo, las metas glicémicas deben ser flexibles y los esquemas

deben de simplificarse, de manera que se reduzca la carga terapéutica y el riesgo de eventos adversos (84). Además, el deterioro cognitivo se asocia a mayor riesgo de hospitalización, caídas y mortalidad, lo que refuerza la necesidad una vigilancia estrecha y apoyo de cuidadores.

La preservación de la capacidad funcional y de la independencia física en un objetivo prioritario en todos los escenarios clínicos de la geriatría. La limitación de la funcionalidad aumento el riesgo de caídas, fracturas y dependencia, complicaciones que se agravan cuando coexisten con hipoglicemia. Evaluar la fuerza muscular, marcha, balance y riesgo de sarcopenia permite ajustar tratamientos e integrar intervenciones de ejercicio y nutrición. En adultos mayores con movilidad reducida, la simplificación de los regímenes farmacológicos y el uso de dispositivos de aplicación sencilla, como plumas de insulina, facilitan el tratamiento, optimizan la adherencia y reducen las barreras.

El uso de medicamentos en la población geriátrica frecuentemente cae dentro de la definición de polifarmacia, característica que se sabe que constituye un factor de riesgo para interacciones, duplicidad terapéutica y efectos adversos. La revisión periódica de medicamentos es clave para identificar fármacos potencialmente inapropiados y priorizar la seguridad sobre la intensificación. En el caso de la insulinización, las guías recomiendan siempre una titulación lenta, ajustes conservadores y considerar la desprescripción de otros agentes hipoglicemiantes que aumentan el riesgo de hipoglicemia (89).

Las metas u objetivos terapéuticos deben de adaptarse a la condición clínica, la expectativa de vida y los valores de los pacientes. En los adultos mayores, un objetivo de HbA1c menor de 7 %, mientras que los pacientes con fragilidad, deterioro cognitivo o enfermedades avanzadas, las metas glicémicas pueden ser más amplias (menos de 8 %-8.5 %), resultan más apropiadas (90). Esta flexibilidad permite priorizar la seguridad y calidad de vida, evitando caer en la iatrogenia debida a un control excesivamente estricto.

De esta manera, la aplicación de las 4M se logra con una valoración sistemática del riesgo-beneficio, en donde se debe existir un equilibrio de los efectos positivos del control

glicémico frente a los potenciales daños de la sobre medicación, particularmente la hipoglicemia, caídas, hospitalizaciones y deterioro funcional. Este proceso realizarse bajo el principio de toma de decisiones compartida, involucrando activamente al paciente y a su entorno en el establecimiento de estrategias y objetivos, para asegurar que las intervenciones estén alineadas con la evidencia científica y a la vez, coincidan con las prioridades y valores de nuestros pacientes (59).

### **4.3 Recomendaciones terapéuticas según perfiles clínicos funcionales (Anexo 3)**

#### **Adulto Mayor Robusto y Cognitivamente íntegro**

La diabetes mellitus en los adultos mayores, es una problema prevalente y creciente, sin embargo, este grupo poblaciones es muy heterogéneo en cuanto a salud y funcionalidad. Cada perfil funcional ameritará un abordaje terapéutico individualizado. En particular los adultos mayores robustos, aquellos con poca carga de comorbilidades, buen estado funcional y cognición intacta, requieren un manejo en donde exista un equilibrio entre un control glicémico estricto, seguridad y calidad de vida (59). A pesar de cantar con buen estado funcional, los adultos mayores robustos presentan cambios fisiológicos, que aumentan la susceptibilidad a hipoglicemias.

#### ***Objetivos Glicémicos y Consideraciones generales en el Adulto Mayor Robusto***

La ADA (2025) propone metas glicémicas diferenciadas según el estado de salud del adulto mayor. En el caso de individuos mayores robustos, sin deterioro cognitivo y con pocas comorbilidades, se pueden fijar metas u objetivos de control ligeramente más relajadas en comparación con los adultos jóvenes: una hemoglobina glicosilada menor de 7.0 %-7.5 % es considerada razonable.

La ADA sugiere como objetivo general una HbA1c menor de 7.5 % en adultos mayores con plena función cognitiva y sin comorbilidades significativas, pudiendo acercarse a 7 % si la expectativa de vida es amplia y el tratamiento es seguro (59). Esta meta relativamente estricta se fundamenta en adultos mayores sanos porque tienen mayor expectativa de vida y pueden beneficiarse de la prevención de complicaciones microvasculares a largo plazo. No

obstante, incluso en este perfil funcional, la individualización es clave, de manera tal que se logre el mejor control posible, sin provocar hipoglicemias significativas ni carga terapéutica excesiva (91). De hecho, ya existe evidencia que sugiere que un control demasiado intensivo (HbA1c menor a 7% con sulfonilureas o insulina) pueden no reducir eventos cardiovasculares y si aumentar el riesgo de hipoglicemias y mortalidad en adultos mayores (59,91).

Por esta razón ADA (2025) recomienda evitar metas por debajo de 7 % en mayores cuando implique alto riesgo de hipoglicemia y adaptar los objetivos gradualmente (menor de 7.5 % o incluso 8 %) si la situación clínica así lo amerita, siempre dándole prioridad a evitar la hipoglicemia y descompensaciones agudas. En síntesis, para el adulto mayor robusto se suele plantear con meta glicémica una HbA1c entre 7.0 % y 7.5 % como objetivo general, con ajustes basados en preferencias, expectativa de vida y en lo que más importa para el paciente (enfoque 4M). Ahora bien, de igual manera se tiene que tener claro que el manejo del adulto mayor robusto debe ser con base una atención integral geriátrica, es decir, evaluar y monitorizar periódicamente aspectos que pueden impactar en el manejo del control glicémico: función cognitiva (descartar deterioro cognitivo leve), estado de ánimo, riesgo de caídas, estado nutricional y polifarmacia, etc. Ya que, si bien en el paciente robusto inicialmente estos dominios son normales, su vigilancia continua es importante, ya que ante algún cambio puede requerir un reajuste de los objetivos glicémicos y simplificar tratamientos (91).

### ***Intervenciones No Farmacológicas: Nutrición y Actividad Física***

Las medidas no farmacológicas constituyen la base del manejo en cualquier edad. En el contexto del adulto mayor robusto se debe de procurar una alimentación saludable, adaptada a sus requerimientos nutricionales y estado de salud. Se recomienda un patrón dietético equilibrado, en donde se cuente con un adecuado aporte de proteínas para prevenir la sarcopenia, carbohidratos de bajo índice glicémico y grasas saludables, evitando así los picos glicémicos y desnutrición. El plan nutricional debe de individualizarse, adaptarse a posibles limitaciones (edentulismo total o parcial, condición socioeconómica baja, sin red de apoyo) y evitar restricciones extremas que pueden comprometer el estado de salud general (59). Junto con una adecuada alimentación esta la actividad física regular, en adultos mayores

si contraindicaciones se sugiere al menos 150 minutos a la semana de ejercicio aeróbico moderado, o 75 minutos si es de ejercicio de alta intensidad, complementados con ejercicios de resistencia 2-3 veces por semana para lograr mantener la masa muscular y la fuerza.

También se ha visto gran beneficio con ejercicios de equilibrio y flexibilidad (yoga, tai chi) para prevenir caídas. De manera general, se sabe que las intervenciones en el estilo de vida mejoran el control glicémico, la sensibilidad a la insulina y contribuyen al control de peso y presión arterial (92). Es importante siempre brindar educación adecuada al adulto mayor y su familia, fomentando la adherencia a la dieta, al ejercicio y automonitoreo de la glicemia; así como, entrenarlos para el reconocimiento de síntomas de hipoglicemia.

### ***Tratamiento Farmacológico***

En pacientes mayores robustos, el tratamiento farmacológico de la DM-2 no difiere sustancialmente de los adultos jóvenes. Siempre se inicia con un enfoque escalonado, teniendo en cuenta la eficacia, seguridad y beneficios extra al control glicémico de cada fármaco.

**-Metformina:** Es el fármaco de primera línea en DM-2, también en el adulto mayor, a menos que exista contraindicación (insuficiencia renal en estadios avanzados). Como bien se sabe la metformina mejora la sensibilidad a la insulina, no provoca hipoglicemias y puede contribuir a una leve pérdida de peso (42). Se recomienda la monitorización periódica de función renal y vitamina B12 durante su uso prolongado (40). Además, este fármaco en ausencia de contraindicaciones se considera la piedra angular sobre la cual agregar otros agentes; por ejemplo, también es utilizado para comprobar si puede retrasar el desarrollo de múltiples enfermedades asociadas al envejecimiento (como infarto, accidente cerebrovascular, cáncer, demencia) en personas sin diabetes, como se ha evidenciado en el estudio TAME (Targeting Aging with Metformin).

**-Inhibidores de SGLT2:** Los iSGLT2, son fármacos orales relativamente nuevos que actúan promoviendo la glucosuria. En adultos mayores, estos agentes son altamente atractivos ya que no producen hipoglicemias y además tiene beneficios adicionales al control

glicémico como disminución de eventos cardiovasculares, riesgo de insuficiencia cardiaca, así como enlentecer la progresión ERC. Incluso existen diversos ensayos clínicos (EMPA-REG, CANVAS) que si incluyeron adultos mayores (65-70 años), demostrando que se obtiene beneficios en términos de protección cardiovascular y renal, al igual que los adultos jóvenes. Se recomienda mantener adecuado nivel de hidratación, por sus efectos secundarios en cuando la depleción de volumen, así como también mantenerse alerta en casos de infecciones de tracto urinario a repetición. Pese a estos cuidados, este grupo farmacológico resulta valioso, especialmente si padecen de enfermedad cardiovascular aterosclerótica o insuficiencia cardiaca establecida, donde su uso temprano está indicado (88).

**-Agonistas del receptor GLP-1:** son agentes muy eficaces en bajar la glicemia y promueven la pérdida de peso al disminuir el apetito. Además, varios aGLP1 han demostrado beneficios cardiovasculares en pacientes con alto riesgo. En el caso de adulto mayor robusto, puede ser una excelente opción si se busca evitar hipoglicemias y lograr pérdida de peso en caso de obesidad o sobrepeso. Se aconseja iniciar con dosis bajas y escalar paulatinamente, esto es también importante por los efectos adversos gastrointestinales que pueden provocar. Son especialmente útiles en adultos mayores con enfermedad cardiovascular establecida o factores de riesgo elevados, alineándose con la recomendación de priorizar fármacos con beneficio cardiovascular probado en esta población (58,88). En paciente que requieren insulino terapia, los aGLP1 permiten reducir la dosis de insulina. La gran mayoría se pueden usar en estadios avanzados de ERC. Por todo lo anterior, estos agentes constituyen una herramienta potente y segura para nuestros adultos mayores, aportando control glicémico, baja incidencia de hipoglicemias y beneficios en peso y riesgo cardiovascular.

**-Inhibidores de DPP-4:** son fármacos muy bien tolerados en el paciente adulto mayor y prácticamente no ocasionan hipoglicemias por sí mismos. Su perfil de seguridad es favorable, no tiene efectos gastrointestinales y tiene neutralidad en cuanto a control de peso. Es muy útil cuando se está buscando una terapia oral complementaria a la metformina con bajo riesgo de eventos adversos. Se debe evitar usar saxagliptina en pacientes con insuficiencia cardiaca y optar por los DPP-4. En términos generales, representan una opción

terapéutica segura y sencilla para intensificar el control glicémico en ancianos robustos y funcionales (42).

**-Insulinas modernas:** la insulinoterapia sigue siendo una herramienta crucial cuando la glicemia no se controla con antidiabéticos orales o inyectables, o en caso de descompensación hiperglicémica importante. En el adulto mayor robusto se puede utilizar insulina de manera efectiva, priorizando esquemas sencillos y análogos de insulina de última generación para mayor seguridad. Por lo general, se inicia añadiendo una insulina basal de acción prolongada a la terapia oral, con titulación progresiva hasta lograr glicemia en ayunas en rango objetivo. Estas insulinas basales ultra lentas ofrecen un perfil más plano y menor riesgo de hipoglicemia en comparación con insulinas como NPH (88). Si se requiere control postprandial, se puede añadir dosis de insulina rápida análoga por ejemplo lispro, aspart o glulisine, antes de las comidas principales.

Otra alternativa, son los esquemas simplificados con una premezcla dos veces al día y así se evitan múltiples inyecciones prandiales. Sin embargo, estas premezclas tienen menor flexibilidad y conllevan a mayor riesgo de hipoglicemia en ancianos con ingesta irregular. Una nueva estrategia reciente y adecuada para adultos mayores robustos es el uso de co-formulaciones de insulina basal + agonistas de GLP-1 en un solo dispositivo, que ha demostrado mejorar el control con menos inyecciones diarias, este tipo de combinaciones permiten intensificar la terapia con bajo riesgo de hipoglicemia. La insulinoterapia se debe individualizar, siempre priorizando simplicidad de esquema y seguridad, es decir, usar dosis mínimas efectivas, insulinas análogas de preferencia, esquemas de baja complejidad y seguimiento estricto de los pacientes para evitar las hiperglicemias prolongadas como hipoglicemias severas (46).

**-Otros antidiabéticos:** Algunos otros grupos farmacológicos debe de usarse con precaución en el adulto mayor. Las sulfonilureas y glinidas pueden ser efectivas a corto plazo, pero conllevan a un riesgo elevado de hipoglicemia, particularmente glibenclamida, por lo que no se recomienda su uso en el adulto mayor, independientemente de su perfil funcional (42). Si se tuviera que usar una sulfonilurea, se debe preferir gliclazida de liberación

modificada, que tiene acción más corta y menos acumulación. Por otro lado, está la pioglitazona (tiazolidinediona), otro agente oral, sin riesgo de hipoglicemia, útil en mejorar resistencia a insulina e importante protagonismo en adultos mayores robustos con hígado graso y síndrome metabólico, ya que mejora control metabólico de forma duradera; sin embargo, se deben tener muy presentes los efectos secundarios a nivel de balance hídrico, agravando o precipitando insuficiencia cardiaca, aumento de peso, riesgo de fracturas), limitando su uso generalizado en esta población. Por último, los inhibidores de la alfa glucosidasa suelen ser tolerabilidad limitada en adultos mayores robustos y beneficios glicémicos limitados en comparación con otras terapias (42).

En el contexto del adulto mayor robusto, funcional y cognitivamente íntegro, teniendo en cuenta un abordaje integral que incluya estilo de vida saludable, terapias farmacológicas modernas individualizadas (metformina, iSGLT2, aGLP-1, DPP4, insulinas análogas) y con una simplificación racional de los regímenes, es posible lograr objetivos metabólicos ambiciosos de forma segura. Las recomendaciones actuales enfatizan la necesidad de personalizar metas y escoger los fármacos con alto perfil de seguridad, aprovechando los beneficios cardiovasculares y renales de los nuevos fármacos, minimizando el riesgo de hipoglicemia y polifarmacia (46,58).

### **Adulto mayor frágil, complejo/intermedio**

Para los adultos mayores con diabetes mellitus que presentan fragilidad, múltiples comorbilidades o un estado funcional intermedio, el abordaje terapéutico debe ser integral e individualizado. La fragilidad se define como un síndrome geriátrico caracterizado por la disminución de las reservas fisiológicas y la capacidad de respuesta al estrés, lo que aumenta la vulnerabilidad a eventos adversos de salud, incluyendo discapacidad, hospitalización y mortalidad (93). Existen diferentes instrumentos validados para la identificación de la fragilidad, entre los más utilizados esta:

**-Fenotipo de fragilidad de Fried:** evalúa cinco componentes (pérdida de peso no intencionada, agotamiento, debilidad, marcha lenta y baja actividad física). La presencia de

tres o más criterios define fragilidad (Apéndice 1), uno o dos criterios corresponden a pre-fragilidad, y la ausencia de criterios indica estado robusto (Tabla 8, figura 4) (93).

**-Escala clínica de fragilidad de Rockwood:** se trata de una escala de 9 puntos que integra juicio clínico global sobre comorbilidades, función y cognición, clasificando a los pacientes desde muy robustos hasta terminales.

**-Índice de fragilidad:** es un instrumento basado en la acumulación de déficits, cuantifica la proporción de déficits de salud presentes en un individuo y permite clasificar el grado de fragilidad de manera continua (Anexo 4) (94).

### Tabla 8.

*Definición operacional del fenotipo de fragilidad.*

<i>A. Characteristics of Frailty</i>	<i>B. Cardiovascular Health Study Measure*</i>
Shrinking: Weight loss (unintentional) Sarcopenia (loss of muscle mass)	Baseline: >10 lbs lost unintentionally in prior year
Weakness	Grip strength: lowest 20% (by gender, body mass index)
Poor endurance; Exhaustion	“Exhaustion” (self-report)
Slowness	Walking time/15 feet: slowest 20% (by gender, height)
Low activity	Kcals/week: lowest 20% males: <383 Kcals/week females: <270 Kcals/week
	<i>C. Presence of Frailty</i>
	Positive for frailty phenotype: $\geq 3$ criteria present
	Intermediate or prefrail: 1 or 2 criteria present

Fuente: Adaptado de Freid et al., 2001.

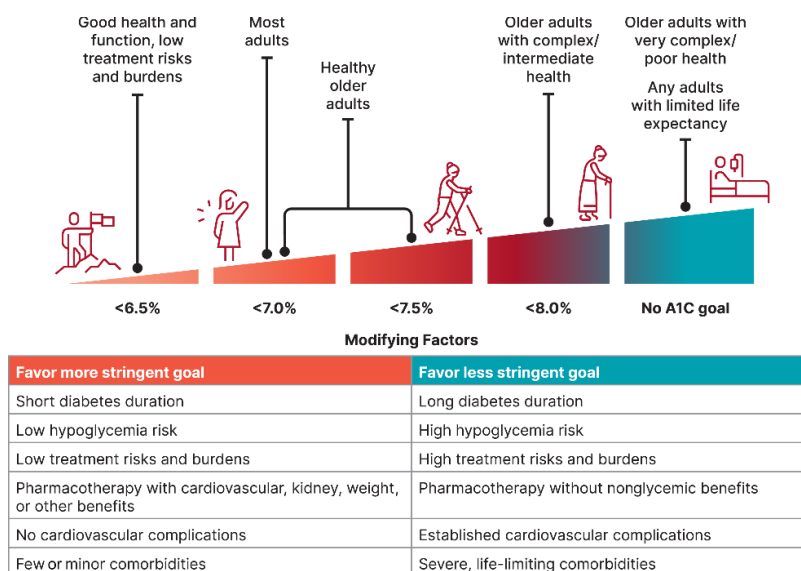


Las guías clínicas recomiendan metas de HbA1c más flexibles, típicamente menos a 8 % e incluso hasta 8.5 % en caso de estados de salud muy deteriorados o limitada expectativa de vida (42,79). Siempre el abordaje óptimo va a evitar sobretratamiento que lleve a hipoglicemia. No se recomiendan metas por debajo de 7 % ni por encima de 8.5 % de forma rutinaria en paciente frágiles, ya que los niveles de HbA1c demasiado bajos conllevan a alto riesgo de hipoglicemias, mientras que cifras persistentemente elevadas pueden producir síntomas osmóticos, pérdida de peso o complicaciones agudas (42).

La ADA (2025) enfatiza en establecer metas glicémicas realistas como parte de manejo individualizado y plantea explícitamente objetivos de desintensificación, junto con simplificar terapia y reducir la polifarmacia (79). En contraste, si el paciente presenta hiperglicemia crónica marcada que esté causando síntomas o poniendo en riesgo el bienestar del paciente, se consideraría la intensificación prudente del tratamiento, con fármacos seguros, aun cuando no se busque alcanzar una meta estricta de HbA1c (42).

### Figura 5.

*Clasificación de salud de los adultos mayores: sanos, salud compleja/intermedia o con salud muy compleja/mala; así como la selección de las metas glicémicas que eviten la hipoglicemia y la hiperglicemia sintomáticas en todas las personas.*



Fuente: Adaptado de ADA (2025), 6. *Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes.*

### ***Intervenciones no farmacológicas:***

#### **Nutrición y Actividades física.**

Un manejo del adulto mayor frágil con diabetes incluye intervenciones ni farmacológicas adaptadas a sus necesidades. La alimentación debe de individualizarse, para lograr un balance entre el control glicémico y una adecuada nutrición, en paciente con fragilidad o bajo peso se recomienda asegurar aporte suficiente de calorías y proteínas de alta calidad para prevenir la desnutrición y pérdida de masa muscular (46). En paciente de edad muy avanzada o con múltiples comorbilidades, no se recomienda la restricción calórica, la prioridad es mantener un estado nutricional adecuado, placer por la comida y ajustar solo lo necesario para evitar hiperglicemias sintomáticas (59). En cuanto a la prescripción de ejercicio en pacientes frágiles o institucionalizados, intervenciones como terapia física pasiva, ejercicios en silla o caminatas breves asistidos, pueden contribuir a preservar la movilidad y la autonomía en actividades básicas de la vida diaria (46).

#### ***Tratamiento farmacológico***

El tratamiento farmacológico en adultos mayores complejos, se debe enfatizar en la seguridad, simplicidad y eficacia cardiovascular y renal de los medicamentos usados. Las guías recomiendan priorizar agentes con bajo riesgo de hipoglicemia y minimizar el uso de fármacos que pueden causar eventos adversos en esta población (42,58).

Algunas consideraciones en cuanto a la terapia farmacológica en este grupo de adultos mayores, son las siguientes:

**-Metformina:** primera línea de tratamiento, en adultos mayores frágiles se debe de vigilar la función renal y realizar ajustes de dosis si la TFG esta reducida y monitorizar niveles de B12. Si el paciente presenta ingesta pobre, podría considerarse reducir dosis o pausarla para evitar eventos adversos a nivel nutricional (92).

**-Inhibidores de DPP-4:** son opciones particularmente seguras en población adulto mayor, ya que no producen hipoglicemia y son bien tolerados. Su perfil neutro en peso y bajo

riesgo de interacciones, la gliptinas, resulta útiles incluso en pacientes frágiles, con control moderadamente insuficiente. Se deben ajustar según función renal (42).

**-Agonistas del receptor GLP-1:** estos fármacos ofrecen mejoras importantes de la glicemia con bajo riesgo de hipoglicemia. En el adulto mayor frágil, su uso debe de individualizarse, son preferibles si se busca un beneficio cardiovascular, sin embargo, su uso es controversial en pacientes frágiles, en donde los efectos adversos como náuseas o pérdida de peso, en estos pacientes llega a sumar riesgo para el desarrollar desnutrición. Por lo cual, las guías indican optar por opciones orales más sencillas (46).

**-Inhibidores de SGLT2:** muy beneficiosos en presencia de enfermedad cardiovascular o renal. Sin embargo, en adulto mayor frágil se debe tener precaución por las complicaciones que puede causar por depleción de volumen debido a aumento de la diuresis ¿cómo hipotensión ortostática o deterioro de la función renal. Su uso se desaconseja en estado de fragilidad avanzado, baja reserva de volumen, pacientes propensos a deshidratación o con infecciones de tracto urinario a repetición.

**-Sulfonilureas y glinidas:** en general se deben usar con gran cautela en adultos mayores. Pero en el contexto de fragilidad, estos fármacos se deben evitar, ya que, son pacientes con deterioro cognitivo, limitación funcional o con riesgo alto de hipoglicemia no percibida (42). La American Geriatrics Society incluye varias sulfonilureas como la glibenclamida en la lista de medicamentos potencialmente inapropiados en el adulto mayor, por lo que está claramente justificado buscar otras opciones de tratamiento.

**Tiazolidinedionas:** este grupo farmacológico tiene la ventaja de no causar hipoglicemia y mejorar la sensibilidad a la insulina, y algunas guías los consideran seguros. En el contexto de un paciente frágil, sin falla cardíaca y con necesidad de un agente adicional de bajo riesgo de hipoglicemia, la pioglitazona podría ser útil, siempre monitorizando signos de descompensación hídrica (42).

**-Insulina:** la utilización de insulina sigue siendo necesaria en casos de diabetes de larga data o descompensada, sin embargo, en el adulto mayor frágil se busca un esquema simple y seguro. Se evita el uso de esquemas intensificados con insulina basal y bolos, en paciente con fragilidad, demencia o limitaciones funcionales, debido al alto riesgo de errores y dificultades para su administración. Siempre que sea factible se debe de simplificar el régimen de insulina; por ejemplo, dosis fijas de insulina basal en vez de ajustes complejos y suspender la insulina de corrección como único método de control, ya que esta práctica es subóptima en ancianos (59).

En paciente con hipoglicemias a repetición o con adherencia dificultosa, se debe de reducir la dosis de insulina y contemplar bajar la meta glicémica, por ejemplo, de HbA1c de 7.5 % a 8 %, para priorizar la seguridad.

Por otro, lado también se hace especial mención a la buena práctica clínica, de revisar periódicamente los tratamientos crónicos con los que se encuentra el paciente. Se sabe que la polifarmacia es común en este grupo y se asocia a mayor riesgo de efectos adversos, interacciones y falta de adherencia. Cada consulta debe de aprovecharse para desprescribir fármacos innecesarios. El manejo del adulto mayor frágil, requiere equilibrar los beneficios del control glicémico con los riesgos inherentes del tratamiento. Las metas glicemias menos estrictas, la selección cuidadosa de fármacos seguros, las implicaciones de regímenes y las intervenciones no farmacológicas personalizadas constituyen la base de las recomendaciones actuales (25,42, 46). El objetivo es dar atención individualizada, segura y humanizada en esta población.

### **Adulto Mayor con dependencia funcional, deterioro cognitivo o demencia**

Los pacientes de edad avanzada con diabetes y deterioro cognitivo o demencia representan un desafío en cuanto a su manejo. La diabetes se asocia con aproximadamente el doble de riesgo de desarrollar deterioro cognitivo o demencia, incluyendo enfermedad por Alzheimer y demencia vascular. A su vez, la presencia de demencia complica el autocuidado de la diabetes, ya que estos pacientes tienen dificultadas para manejar tratamientos complejos, lo que incrementa el riesgo de eventos adversos como hipoglicemias o

descompensaciones. Por ello, es fundamental dar apoyo y educación a los cuidadores e individualizar la atención según la situación funcional y cognitiva.

### ***Metas Terapéuticas***

En paciente con deterioro cognitivo, demencia o dependencia funcional, las guías indican metas glicémicas menos estrictas, de manera que se priorice la seguridad y la calidad de vida sobre el control estricto. La ADA propone objetivos más flexibles para esta población, en comparación que adultos mayores sanos. Estas metas glicémicas menos estrictas buscan minimizar el riesgo de hipoglicemia, ya que las hipoglicemias juegan un papel bidireccional con el deterioro cognitivo, en el sentido que se han vinculado hipoglicemias repetitivas empeoran la función cerebral y así vez el deterioro cognitivo aumenta el riesgo de hipoglicemias. Por ello, consenso de expertos han planteado en mantener la HbA1c por debajo de 8.0% en caso de deterioro cognitivo leve a moderado y hasta menor de 8.5% en caso de demencia moderada o severa (46). De igual manera, se debe evitar estado de hiperglicemia sintomática y complicaciones aguda, en todo paciente, incluso si tiene una expectativa de vida limitada, se procura prevenir deshidrataciones, infecciones o crisis hiperglicemias, ya que promueven estados catabólicos (46). En cuanto a otros objetivos, el control de factores de riesgo cardiovascular como manejo óptimo de presión arterial y lípidos, sigue siendo importante, ya que su manejo adecuado se asocia con menor riesgo de eventos cerebrovasculares y podría reducir la incidencia y progresión de la demencia en adultos mayores diabéticos. Las metas terapéuticas, deben de individualizarse, considerando la salud general, la expectativa de vida y las preferencias del paciente y su familia.

### ***Tratamiento farmacológico***

**-Metformina:** es fármaco de primera línea en DM-2, siempre que la función renal lo permita. En caso de demencia cognitivo leve, moderado o demencia en etapas tempranas puede usarse con seguridad siempre que el filtrado glomerular este por encima del umbral de suspensión (42).

**-Inhibidores de DPP-4:** este grupo farmacológico es especialmente apropiado para ser usado en paciente con demencia o dependencia funcional. Tiene muy bajo riesgo de hipoglicemia y una posología sencilla, usualmente una vez al día, lo que ayuda a mejorar su adherencia. Por otro lado, son bien tolerados, no causan ganancia de peso y pueden emplearse como monoterapia o en conjunto con metformina (42).

**-Inhibidores de SGLT2:** si bien son fármacos con beneficios cardiovascular y renal ya ampliamente conocidos, en el contexto de un paciente con dependencia funcional importante o demencia, que ya tienen riesgo por su condición de base a deshidratación, incontinencia, infecciones urinarias e hipotensión ortostática, de deben usar con precaución o evitarse.

**-Sulfonilureas:** en pacientes de edad avanzada, con dependencia funcional o demencia establecida, se sugiere optimizar tratamiento con el uso de otros agentes antes de recurrir a secretagogos, debido al peligro de hipoglicemia, que a su vez puede conducir a complicaciones como convulsiones, caídas o empeoramiento del estado cognitivo (59).

**-Agonistas de GLP-1:** no se recomienda en paciente con demencia establecida, ya que la complejidad de inyecciones regulares representa una barrera en un paciente con capacidad de auto cuidado limitada, y por otro lado la baja tolerabilidad a los efectos adversos gastrointestinales. De hecho, al respecto un grupo de expertos en geriatría dan la recomendación clara de evitar este grupo farmacológico en pacientes con demencia, por el efecto que tiene en suprimir el apetito, pérdida de peso y riesgo de deshidratación (92).

**-Insulinoterapia:** en el adulto mayor con diabetes, deterioro funcional y/o demencia, los esquemas de insulinas deben de ser centrados en la simplificación terapéutica y seguridad (46,59). Dado el alto riesgo de hipoglicemia en este grupo, es esencial contar con la supervisión activa de cuidadores, quienes debe ser instruidos en la aplicación, monitoreo glicémico y detención de signos y síntomas de alarma. En fases avanzadas, la insulina debe de reevaluarse periódicamente, siendo válido desintensificar o simplificar el régimen cuando

los riesgos superan los beneficios, de esta manera se prioriza el confort y la calidad de vida del paciente.

## **Adulto Mayor Fenotipo de Malnutrición u Obesidad Sarcopénica**

### ***Malnutrición***

La malnutrición es un problema frecuente y subdiagnosticado en adultos mayores con diabetes. Estudios indican que la prevalencia de malnutrición en diabéticos de edad avanzada varía según su entorno, aproximadamente 4 %-10 % en quienes habitan en su hogar, de 15 %-38 % en instituciones de cuidado y hasta 30 %-70 % en pacientes hospitalizados (95). La malnutrición se asocia con peores resultados clínicos, incluyendo mayor predisposición a desarrollar fragilidad, deterioro cognitivo y aumento de la mortalidad (96).

Las guías de ADA (2025) enfatizan la importancia de detectar y abordar este problema, incluso se añade una recomendación de tamizar por malnutrición a los pacientes con diabetes y obesidad que han perdido peso de forma significativa (25).

Desde el manejo clínico, es fundamental asegurar una ingesta nutricional adecuada y evitar pérdidas de peso involuntarias. En el adulto mayor diabético, las dietas restrictivas deben de evitarse, ya que la desnutrición es más peligrosa que la obesidad en este grupo. Incluso en el caso de encontrar un adulto mayor con diabetes y pérdida de peso no intencional o baja ingesta, es preferible relajar la restricción dietética y ajustar el tratamiento farmacológico para prevenir hipoglicemias. Se recomienda la intervención de un nutricionista para evaluar estado nutricional, aumentar la densidad calórica y proteica de la dieta según necesidad. La prevención de la malnutrición y el mantenimiento de la masa muscular contribuye a reducir la fragilidad y mejorar la calidad de vida en el adulto mayor diabético (96).

### ***Obesidad Sarcopénica***

La obesidad sarcopénica se define como la coexistencia de exceso de tejido graso con pérdida de masa muscular y es particularmente relevante en los adultos mayores con diabetes.

Este fenotipo combina los riesgos metabólicos de la obesidad con la debilidad y fragilidad derivadas de una baja masa muscular, contribuyendo a resistencia a la insulina, caídas y disminución de la funcionalidad (97).

El manejo de la diabetes en pacientes que tienen obesidad sarcopénica busca un equilibrio entre la pérdida de peso y la preservación de la masa muscular. Las guías enfatizan que no se deben emplear dietas extremadamente hipocalórica ni pérdidas de peso rápidas en adultos mayores con obesidad, pues podrían agravar la pérdida de músculo y densidad ósea (98). En lugar de enfoques radicales, se recomienda restricción moderada, de manera que se logre una reducción de peso gradual aproximadamente entre un 5 % -10 % del peso de inicial en 6 meses, y siempre acompañado de intervenciones para proteger la masa muscular (97).

Es fundamental asegurar un consumo proteico adecuado durante el adelgazamiento, aproximadamente 1 - 1.2 gramos de proteína por kilogramo de peso al día, distribuidos entre comidas, preferiblemente con aminoácidos como la leucina que ayudan a estimular la síntesis muscular (98). Por otro lado, ejercicio físico es un pilar del tratamiento, particularmente el entrenamiento de resistencia, combinando con ejercicios de equilibrio y flexibilidad, de esta manera se mejora la fuerza muscular y la funcionalidad y se atenúa la pérdida del músculo durante el régimen dietético.

De manera general, el manejo óptimo de la obesidad sarcopénica en paciente con diabetes contempla cambios de estilo de vida, como nutrición adecuada y actividad física, más que medidas extremas, lo que se desea es reducir grasa corporal sin sacrificar el tejido muscular, con el objetivo de mejorar la sensibilidad a la insulina, la fuerza y la calidad de vida del adulto mayor.

## **Adultos Mayores Diabéticos con Características Especiales**

### ***Enfermedad Renal Crónica***

La enfermedad renal crónica (ERC) es una comorbilidad frecuente en la población de edad avanzada, es definida como una TFG menor de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, albuminuria o

ambas, que persistente durante un mínimo de tres meses. Afecta al 25 % - 40 % de los pacientes con diabetes, y en la población de nuestro interés afecta aproximadamente a 1 de cada 3 pacientes diabéticos en la tercera edad (99). La ERC añade aún más complejidad al control glicémico y requiere ajustes en específico. El deterioro que de la función renal disminuye la depuración de insulina y de algunos hipoglicemiantes, lo que aumenta el riesgo de hipoglicemia en paciente de edad avanzada (99). Además, la ERC avanzada se asocia con alteraciones metabólicas, como una menor neoglucogénesis renal y también con polifarmacia, todo esto hace que por rigor se tenga que individualizar cada caso y las metas glicémicas cuidadosamente.

Tanto la guía de ADA (2025) como KDIGO concuerdan y recomiendan un enfoque integral para la diabetes en el contexto de ERC, combinando control glicémico prudente con protección renal y cardiovascular. En pacientes mayores con DM-2 y nefropatía diabética se favorece el uso de fármacos que ofrezcan beneficios renales, con lo son la iSGLT2 que han demostrado retrasar la progresión de la ERC y a la vez disminuir la albuminuria, por lo que se recomienda en paciente diabéticos con TFG mayor a 20-30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y con albuminuria significativa definida como (uACR) mayor a 200 mg/gr (59). Asimismo, se hace la sugerencia con respecto al uso de los aGLP-1 con evidencia de beneficios renal, como mejoría en albuminuria, como lo es la semaglutida, ya que sirve como coadyuvante para mejorar resultados cardiovasculares y renales en estos pacientes.

En cuanto al tratamiento antiproteinúrico, se indica IECAS o ARA II en todo paciente con diabetes, hipertensión y albuminuria de más de 30 mg/gr, titulando a la dosis máxima tolerada para reducir la progresión de la nefropatía. Si, aun así; persiste con albuminuria importante, se puede añadir un antagonista del receptor de mineralocorticoides no esteroideo, con monitoreo de los niveles de potasio y creatinina.

En cuanto al uso de metformina en paciente con falla renal debe suspenderse cuando el TFG es < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> o en descompensaciones agudas (69). Asimismo, se recomienda evitar sulfonilureas de acción prolongada y tiazolidinedionas en ERC avanzada por riesgo de hipoglucemia y retención de líquidos, respectivamente.

En el contexto del adulto mayor con ECR avanzada las metas glicémicas suelen ser más flexibles, en comparación con adultos más jóvenes. Lo que se aconseja es un control metabólico moderado con HbA1c de 7.5 %-8.0 %, debido a la alta carga de comorbilidad o fragilidad que puedes presentar estos pacientes, y además priorizando en la prevención de la hipoglicemia sobre la normalización de los niveles de glucosa (99). En la práctica, esto es darles la oportunidad a fármacos antidiabéticos más seguros en el contexto de ERC, es decir, evitar el uso de metformina si tiene una TFG menos de 30ml/min, evitar el uso de sulfonilureas de acción prolongada como glibenclamida, ajustes de esquemas de insulinas y simplificar la complejidad del plan según el estado funcional del paciente (25,99). También será importante el manejo de la hipertensión con metas terapéuticas adecuadas menor de 130/80 mmhg si el paciente lo tolera y considerar siempre la discontinuación o desprescripción de tratamiento sin beneficio a corto plazo en aquellos pacientes con ERC en estado terminal o con expectativa de vida limitada.

### ***Lesión Renal Aguda***

La prevención y el manejo de la lesión renal aguda (LRA) cobran especial relevancia en el adulto mayor diabético. Aunque los iSGLT2 producen un descenso inicial y reversible de la TFG, no aumentan el riesgo de LRA frente a placebo y a largo plazo confieren protección renal. Se aconseja suspenderlos temporalmente ante deshidratación, sepsis o exposición a medios de contraste, y reiniciarlos una vez restablecida la estabilidad hemodinámica. Es esencial la vigilancia de función renal, hidratación y presión arterial, especialmente en polimedicados o con diuréticos concomitantes (60,68,69).

### ***Insuficiencia Cardíaca***

En el contexto de insuficiencia cardíaca, la ADA (2025) establece una recomendación fuerte para utilizar iSGLT2 como dapagliflozina o empagliflozina, en pacientes con DM-2 e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HF<sub>r</sub>EF), independientemente del valor de HbA1c o de la presencia de enfermedad renal crónica. Estas terapias reducen hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, eventos cardiovasculares mayores y mortalidad por cualquier causa (58,66). Evidencia reciente, en particular del ensayo DELIVER, respalda su utilidad también en insuficiencia cardíaca con de fracción eyección preservada (HF<sub>p</sub>EF),

con resultados favorables en mujeres con obesidad y fenotipo diastólico (65). En estos escenarios, los iSGLT2 pueden combinarse con GLP-1 RA si predomina riesgo aterosclerótico, vigilando presión arterial y estado de hidratación.

### ***Osteoporosis***

En los pacientes diabéticos que presentan osteoporosis, como mujeres posmenopáusicas o adultos mayores con alto riesgo de fractura, las tiazolidinedionas (pioglitazona y rosiglitazona) deben evitarse debido a su asociación con pérdida de masa ósea y aumento del riesgo de fracturas periféricas, particularmente en cadera y extremidades (58).

En esta población, se recomienda priorizar agentes con perfil óseo neutro o protector, como los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) o los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), que no afectan la densidad mineral ósea. Asimismo, los agonistas del receptor GLP-1 (GLP-1 RA) representan una opción terapéutica adecuada, ya que además de su eficacia metabólica y cardiovascular, no ejercen efectos adversos sobre el metabolismo óseo (46,58).

La selección farmacológica debe considerar también el riesgo de caídas y fragilidad, aspectos estrechamente vinculados al deterioro funcional propio del envejecimiento. Por ello, en adultos mayores con osteoporosis y diabetes, se recomienda optar por esquemas simples, con bajo riesgo de hipoglucemia y con un monitoreo regular de vitamina D y calcio sérico, integrando la farmacoterapia con medidas no farmacológicas como la actividad física segura y la prevención de caídas.

### ***Gastroparesia Diabética***

En pacientes con gastroparesia diabética, los agonistas del receptor GLP-1 (GLP-1 RA) están contraindicados o deben utilizarse con extrema precaución, debido a su efecto de retardo del vaciamiento gástrico, que puede agravar los síntomas digestivos y aumentar la variabilidad glucémica (25,58). En estos casos, se prefieren fármacos con perfil gastrointestinal más seguro, como los inhibidores de la DPP-4 (por ejemplo, linagliptina o sitagliptina) o los iSGLT2, que no interfieren con la motilidad gástrica. Además, se

recomienda ajustar las dosis de insulina prandial y modificar los horarios de alimentación para reducir el riesgo de hipoglucemias posprandiales tardías y mejorar el control metabólico global.

### ***Infecciones del tracto urinario recurrentes***

Las infecciones del tracto urinario (ITU) y las infecciones genitales micóticas son eventos adversos conocidos asociados al uso de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2). En adultos mayores, especialmente mujeres posmenopáusicas o pacientes con historia de infecciones urinarias recurrentes, incontinencia o alteraciones del vaciamiento vesical, el riesgo es significativamente mayor.

Según las guías ADA (2025), el uso de iSGLT2 debe evaluarse de forma individualizada en este grupo de pacientes, considerando el balance riesgo-beneficio. Si se decide emplearlos por sus reconocidos efectos cardiorrenales, se recomienda educación sanitaria sobre higiene genital, adecuada hidratación y monitoreo clínico estrecho. En presencia de infecciones recurrentes o uro-sepsis previa, debe valorarse suspender o no iniciar el tratamiento con iSGLT2.

En estas circunstancias, los inhibidores de la DPP-4 (como linagliptina o sitagliptina) y los agonistas del receptor GLP-1 representan alternativas terapéuticas seguras y eficaces, dado su bajo riesgo de infecciones urinarias y su perfil metabólico favorable. Su selección debe basarse en las metas glucémicas, el estado funcional y las comorbilidades del paciente (58,66).

### ***Enfermedad hepática***

En la enfermedad hepática leve a moderada, la mayoría de los antidiabéticos orales puede emplearse con precaución, siempre acompañada de monitorización periódica de las pruebas de función hepática. En cambio, en casos de hepatopatía avanzada o cirrosis, se recomienda evitar la pioglitazona, por su potencial de retención de líquidos y edema, y suspender la metformina ante riesgo de acidosis láctica (25).

En este escenario, los inhibidores de la DPP-4, especialmente linagliptina, presentan un perfil de seguridad favorable, al no requerir ajuste de dosis por función hepática y mostrar mínima hepatotoxicidad. Asimismo, los inhibidores de SGLT2 constituyen una opción válida, con potencial beneficio en la reducción de grasa hepática y mejora metabólica en enfermedad hepática no alcohólica (NAFLD). Los agonistas del receptor GLP-1 pueden considerarse en enfermedad hepática compensada, ya que favorecen la pérdida ponderal y mejoran parámetros glucémicos y lipídicos; sin embargo, la evidencia en cirrosis avanzada aún es limitada, por lo que su uso debe ser individualizado (46,58).

### ***Enfermedades Oncológicas y Cuidados Paliativos***

En pacientes con condiciones oncológicas y cuidados paliativos, las prioridades cambian en el manejo de la diabetes hacia un enfoque centrado en el confort y la calidad de vida. Los adultos mayores con un proceso de malignidad activa y diabetes suelen exponerse a tratamientos como corticoesteroides o quimioterapia que pueden descompensar el control glicémico, sin embargo, el objetivo del manejo no va estar centrado en la normo-glicemia, sino en evitar complicaciones agudas y síntomas que puedan empeorar el bienestar del paciente (100).

La ADA (2025) señala explícitamente que el paciente con cuidados paliativos no son necesarias metas glicémicas estrictas ni control agresivo de la arterial; de esta manera, se puede simplificar los esquemas terapéuticos e incluso discontinuar fármacos sin beneficios a largo plazo por ejemplo el uso de las estatinas (25). En pacientes con DM-1 en el final de la vida, se sugiere uso de insulina en dosis bajas para prevenir la aparición de cetoacidosis, pero buscando mantener la glucosa en un rango seguro para así evitar la sintomatología de la hiperglicemia como episodios de hipoglicemia. En paciente con DM-2, si la ingesta es muy pobre, puede ser factible retirar los antidiabéticos orales y solo tratar las glicemias muy elevadas. Los paciente adultos mayores con diabetes de larga evolución y cánceres o con enfermedades terminales pretender mantener objetivos glicémicos estrictos resulta irreal y poco seguro, lo que implica que es mejor determinar un rango de glucosa seguro (pautas americanas indica rangos de 108-198 mg/dl, mientras que pautas australianas señalan de 108-270 mg/dl) que prevenga la aparición de emergencias metabólicas agudas y a la vez evite

síntomas incómodos, y no enfocarse en prevenir complicaciones crónicas que ya son irrelevantes en este contexto (100).

En el adulto mayor con enfermedad oncológica avanzada o en cuidados paliativos, en el manejo de la diabetes se basa en principios de bioética, en donde la primordial es la minimización del daño y el alivio del sufrimiento, teniendo este enfoque podemos manejar la diabetes desde una perspectiva humanizada, respaldada por las guías actuales y así en el final de vida la diabetes se maneja de forma proporcional y segura, y no en busca de la perfección metabólica.

#### **4.4 Recomendaciones terapéuticas personales, basadas en evidencia según perfil funcional geriátrico.**

El manejo farmacológico del adulto mayor con diabetes mellitus tipo 2 debe orientarse a la persona y su contexto funcional, más que a cifras aisladas de control glicémico. Estas recomendaciones se sustentan en las guías internacionales de la American Diabetes Association (2025), la Endocrine Society (46) y el consenso conjunto de la European Geriatric Medicine Society (EuGMS) y el European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP, 2023), complementadas con la experiencia clínica adquirida durante la formación como Residente de Geriátrica y Gerontología, en el abordaje integral del adulto mayor diabético en distintos niveles de complejidad asistencial.

El propósito de esta sección es ofrecer recomendaciones terapéuticas personales, razonadas y basadas en evidencia, adaptadas a los tres principales perfiles geriátricos: robusto, frágil y dependiente, integrando los principios de seguridad, funcionalidad y calidad de vida.

##### ***Adulto mayor robusto***

Los adultos mayores robustos conservan independencia funcional, capacidad cognitiva íntegra y una expectativa de vida prolongada. En este grupo, el objetivo terapéutico

es alcanzar un control glicémico estricto pero seguro, con una meta de HbA1c entre 7.0 % y 7.5 %, de acuerdo con las recomendaciones de la ADA (2025) y la Endocrine Society (46).

La metformina continúa siendo el fármaco de primera elección, siempre que la tasa de filtración glomerular (TFG) sea superior a 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. No obstante, puede mantenerse, con reducción de dosis y estrecha vigilancia clínica, en pacientes con TFG entre 20 y 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, siempre que no existan condiciones predisponentes a acidosis láctica, como hipoxia o deshidratación. Su eficacia comprobada, bajo costo y excelente perfil de seguridad justifican su papel como pilar terapéutico inicial, aunque en algunos casos su uso puede limitarse por efectos gastrointestinales como diarrea, náuseas y anorexia.

Cuando se requiere intensificación del tratamiento, se deben priorizar fármacos con beneficios cardiovasculares y renales, tales iSGLT2 como dapagliflozina o empagliflozina, y los aGLP-1 como semaglutida, liraglutida o dulaglutida. Ensayos clínicos de gran escala, como REWIND, LEADER y SUSTAIN-6, han demostrado reducciones significativas en eventos cardiovasculares mayores (MACE) y en la progresión de nefropatía diabética, consolidando a estos fármacos como opciones de elección en adultos mayores robustos con comorbilidad cardiorrenal o riesgo aterosclerótico.

Por el contrario, debe evitarse el uso de sulfonilureas y tiazolidinedionas, debido a su riesgo de hipoglucemia, aumento de peso y edema, así como a la ausencia de beneficios vasculares demostrados. En los casos que requieran insulinización, se recomienda un esquema basal con análogos de acción prolongada, como glargina U100/U300 o degludec, siempre ajustado gradualmente y con monitoreo estrecho para reducir el riesgo de hipoglucemias nocturnas.

### ***Adulto mayor frágil o con múltiples comorbilidades***

El adulto mayor frágil se caracteriza por una disminución progresiva de la reserva fisiológica, vulnerabilidad a eventos adversos y presencia de múltiples comorbilidades, polifarmacia o deterioro cognitivo leve a moderado. En este grupo, el enfoque terapéutico debe priorizar la seguridad, la simplicidad y la calidad de vida, más que la normalización estricta de los valores glicémicos. Las guías de la ADA (2025) y la Endocrine Society (46)

recomiendan metas de HbA1c entre 7.5 % y 8.0 %, siempre individualizadas según el estado funcional y la expectativa de vida.

La metformina puede mantenerse siempre que sea bien tolerada y la función renal lo permita (TFG > 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), realizando ajustes de dosis ante riesgo de deshidratación o considerando su suspensión en caso de progresión hacia discapacidad o deterioro funcional significativo. No obstante, en adultos mayores frágiles su uso puede verse limitado por efectos adversos gastrointestinales, como diarrea, náuseas o pérdida del apetito, que favorecen la desnutrición y la pérdida de masa muscular. Por ello, su empleo debe individualizarse y acompañarse de una evaluación periódica del estado nutricional y de la función renal, dado que la pérdida de peso no intencional y la malnutrición son frecuentes en este grupo y pueden incrementar el riesgo de eventos metabólicos adversos.

Los iSGLT2, constituyen una excelente opción en pacientes con enfermedad cardiovascular o renal establecida, siempre que se mantenga una hidratación adecuada y se controle la presión arterial. Los aGLP-1 también son útiles por su bajo riesgo de hipoglucemia y sus beneficios metabólicos y cardiovasculares; sin embargo, en el adulto mayor frágil su tolerabilidad gastrointestinal puede ser menor, lo que exige iniciar con dosis bajas y vigilar signos de pérdida peso excesiva o malnutrición.

En pacientes sin enfermedad cardiorrenal o con intolerancia a las terapias anteriores, los inhibidores de la DPP-4, particularmente linagliptina y sitagliptina, representan una alternativa segura, bien tolerada y sin necesidad de ajustes complejos, además de presentar un riesgo mínimo de hipoglucemia.

Por el contrario, deben evitarse las sulfonilureas de acción prolongada, como glibenclamida o glimepirida, y los regímenes intensivos de insulina, por su asociación con hipoglucemias graves, caídas y deterioro funcional. Cuando la insulino terapia es necesaria, se recomienda utilizar insulina basal en dosis bajas, con ajuste progresivo y monitorización sencilla.

El abordaje del paciente frágil debe ser necesariamente interdisciplinario, integrando el control glucémico con la valoración funcional, nutricional y cognitiva, y considerando la

reducción o desprescripción de fármacos con escaso beneficio clínico a corto plazo. El tratamiento ideal es aquel que preserve la autonomía, minimice riesgos y contribuya a mantener una buena calidad de vida.

### ***Adulto mayor dependiente o con deterioro cognitivo severo***

En el adulto mayor dependiente o con deterioro cognitivo avanzado, las prioridades del tratamiento cambian: la seguridad, el confort y la calidad de vida prevalecen sobre el control glicémico estricto. La meta de HbA1c puede ampliarse a 8.0–8.5 %, centrando la atención en prevenir hipoglucemias y descompensaciones agudas, más que en alcanzar objetivos metabólicos ideales (76,79).

En este grupo, la simplificación terapéutica es fundamental. Se debe revisar de manera crítica cada fármaco y suspender aquellos que no aporten beneficios funcionales o de calidad de vida a corto plazo. Los inhibidores de la DPP-4 constituyen una de las mejores opciones por su bajo riesgo de hipoglucemia, administración oral sencilla y buena tolerancia renal y hepática. Son especialmente útiles en pacientes institucionalizados o con dificultades para la adherencia compleja.

La insulinoterapia basal en dosis bajas puede considerarse en personas con diabetes de larga evolución o hiperglicemias sintomáticas. En estos casos, deben evitarse los esquemas prandiales intensivos y preferirse los análogos de acción prolongada, con ajustes prudentes según la ingesta alimentaria y el estado clínico. La monitorización glicémica debe orientarse a la seguridad, con controles puntuales para evitar tanto hipoglucemias como síntomas de hiperglicemia (79).

La metformina suele suspenderse en esta etapa ante dependencia, discapacidad, fragilidad avanzada, malnutrición o enfermedad renal significativa, debido a su riesgo de acidosis láctica y pobre tolerancia digestiva. Del mismo modo, deben evitarse las sulfonilureas por su riesgo alto de hipoglucemia y los iSGLT2 en pacientes con deshidratación, caquexia o hipotensión.

En el contexto de cuidados paliativos o enfermedad terminal, la ADA (2025) recomienda metas glucémicas amplias y esquemas mínimos de tratamiento, priorizando el bienestar. La intervención debe regirse por principios bioéticos y de proporcionalidad terapéutica, procurando aliviar el sufrimiento, evitar síntomas molestos (como poliuria, polidipsia o hipoglucemias) y mantener la autonomía en la medida de lo posible.

En síntesis, el manejo farmacológico en el adulto mayor dependiente debe orientarse a preservar la dignidad y el confort, utilizando los fármacos más seguros y reduciendo la complejidad terapéutica. La revisión periódica del tratamiento, el acompañamiento familiar y el trabajo interdisciplinario son pilares esenciales para garantizar un abordaje humanizado, razonado y basado en la evidencia.

## CONCLUSIONES

- La individualización del tratamiento en adultos mayores con diabetes mellitus constituye un principio fundamental, dado que esta población presenta una heterogeneidad marcada en cuanto a estado funcional, cognitivo, comorbilidades y expectativa de vida.
- La valoración geriátrica integral (VGI) se establece como la herramienta esencial para orientar las decisiones terapéuticas, ya que permite definir objetivos realistas enfocados no solo en el control glucémico, sino también en la preservación de la autonomía y la calidad de vida.
- La aplicación del modelo de las “4M” (mente, movilidad, medicamentos y metas) ofrece un marco clínico integral que facilita la evaluación de riesgos y beneficios, garantizando una atención más segura y centrada en la persona mayor.
- Las metas de control glucémico deben adaptarse a las condiciones del paciente: valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) más estrictos en adultos mayores robustos y menos exigentes en aquellos frágiles o con deterioro cognitivo significativo.
- La prevención de hipoglicemias representa uno de los mayores retos en esta población, por lo que se recomienda priorizar regímenes terapéuticos simples, con titulación progresiva de insulina y evitando fármacos con alto riesgo de eventos adversos.
- La polifarmacia, frecuente en los adultos mayores, incrementa el riesgo de interacciones y complicaciones; de ahí la importancia de realizar revisiones periódicas y promover la simplificación de los esquemas farmacológicos.
- El uso de nuevas terapias orales, como los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y los agonistas del receptor de GLP-1 (aGLP-1), aporta beneficios cardiovasculares y renales adicionales, con un bajo riesgo de hipoglicemia, siempre que se individualice su indicación y se ajuste según la función renal.
- Las intervenciones no farmacológicas, particularmente la nutrición adecuada y la actividad física adaptada, constituyen pilares esenciales del tratamiento, favoreciendo la preservación de la masa muscular, la movilidad y el estado nutricional.

- En pacientes en cuidados paliativos o con enfermedades avanzadas, el manejo debe orientarse hacia el confort, priorizando la prevención de síntomas y evitando tratamientos intensivos que no aporten beneficios significativos a corto plazo.
- La toma de decisiones compartida entre profesionales de salud, pacientes y cuidadores se erige como un componente indispensable para alinear las metas terapéuticas con los valores personales y garantizar un abordaje integral, ético y humanizado.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. (26 de agosto de 2025). Ageing and health. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
2. Quesada Chaves, D., Coto Yglesias, F., González Volio, M., Herrera Martínez, D., Herrera Peraza, H. K., Jiménez Montero, J. G., Obando Vega, L., Ortiz Vargas, F. J., Ulate Retana, A., Ruíz Salazar, F., Spencer Meléndez, D. C., Zuñiga Kondrashova, M. D. y Zúñiga Solano, R. (2022). Primer consenso costarricense para el manejo integral de la diabetes mellitus-junio, 2022. *Revista Costarricense de Cardiología*, 24(suppl 1), 86-104.
3. American Diabetes Association Professional Practice, Committee. (2025). Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*, 48 (Supplement\_1): S1–S5. <https://doi.org/10.2337/dc25-SINT>
4. Hanlon, P., Butterly, E., Wei, L., Wightman, H., Almazam, S. A. M., Alsallumi, K., Crowther, J., McChrystal, R., Rennison, H., Hughes, K., Lewsey, J., Lindsay, R., McGurnaghan, S., Petrie, J., Tomlinson, L: A., Wild, S., Adler, A., Naveed Sattar, David M Phillippo... McAllister, D. A. (2025). Age and sex differences in efficacy of treatments for type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Jama*, 333(12), 1062-1073. <https://doi:10.1001/jama.2024.27402>
5. Gómez-Huelgas, R., Peralta, F. G., Mañas, L. R., Formiga, F., Domingo, M. P., Bravo, J. M., Miranda, C. y Ena, J. (2018). Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. *Revista Clínica Española*, 218(2), 74-88. <https://doi:10.1016/j.regg.2017.12.003>
6. Gómez-Peralta, F., Carrasco-Sánchez, F. J., Pérez, A., Escalada, J., Álvarez-Guisasola, F., Miranda-Fernández-Santos, C., Mediavilla-Bravo, J. J. y Gómez-Huelgas, R. (2022). Resumen ejecutivo sobre el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en personas de edad avanzada o frágiles. Actualización 2022 del documento de consenso 2018 «Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano». *Revista Clínica Española*, 222(8), 496-499. <https://doi:10.1016/j.rce.2022.03.004>
7. Guo, J., Huang, X., Dou, L., Yan, M., Shen, T., Tang, W. y Li, J. (2022). Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments.

- Signal Transduction And Targeted Therapy*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01251-0>
8. Cortez, B. N., Pan, H., Hinthorn, S., Sun, H., Neretti, N., Gloyn, A. L. y Aguayo-Mazzucato, C. (2024). Heterogeneity of increased biological age in type 2 diabetes correlates with differential tissue DNA methylation, biological variables, and pharmacological treatments. *GeroScience* 46:2441–2461. <https://doi.org/10.1007/s11357-023-01009-8>
  9. Mori, N. y Mook-Jung I. (2015). Aging mechanisms: Longevity, metabolism, and brain aging. En *Springer eBooks*. <https://doi.org/10.1007/978-4-431-55763-0>
  10. Petr, M. A., Matiyevskaya, F., Osborne, B., Berglind, M., Reves, S., Zhang, B., Ezra, M. B., Carmona-Marin, L. M., Syadzha, M. F., Mediavilla, M. C., Keijzers, G., Bakula, D., Mkrtychyan, G. V. y Scheibye-Knudsen, M. (2024). Pharmacological interventions in human aging. *Ageing Research Reviews*, 95, 102213. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102213>
  11. López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M. y Kroemer, G. (2023). Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*, 186(2), 243-278. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.001>
  12. Ganesh, B. H., Padinjarathil, H., Rajendran, R. L., Ramani, P., Gangadaran, P. y Ahn, B. C. (2025). The role of extracellular vesicles in aging and age-related disorders. *Antioxidants*, 14(2), 177. <https://doi:10.3390/antiox14020177>
  13. Pardo Santaren, A. y Beddar Chaib, F. (2024). Microbiota intestinal y diabetes mellitus tipo 2: Correlaciones y nuevas estrategias terapéuticas [Internet]. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/75127>
  14. Palmer, A. K. y Jensen, M. D. (2022). Metabolic changes in aging humans: current evidence and therapeutic strategies. *The Journal of clinical investigation*, 132(16). <https://doi.org/10.1172/JCI158451>.
  15. Kim, S. y Won, C. W. (2022). Sex-different changes of body composition in aging: a systemic review. *Arch Gerontol Geriatr*; 102:104711. <https://doi:10.1016/J.ARCHGER.2022.104711>
  16. Ponti, F., Santoro, A., Mercatelli, D., Gasperini, C., Conte, M., Martucci, M., Sangiorgi, L., Franceschi, C. y Bazzocchi, A. (2020). Aging and imaging assessment of body

- composition: from fat to facts. *Frontiers in endocrinology*, *10*, 861. <https://doi:10.3389/FENDO.2019.00861/XML/NLM>
17. Barbão, K. E., Pavanello, A., Oliveira, F. M., Santos, N.Q., Valdés-Badilla, P., Marchiori, L. L., Franchini, E. y Branco, B. H. (2025). Variation in Body Composition Components Across Different Age Groups and Proposal of Age-Specific Normative Tables: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*, *17*(9):1435. <https://doi:10.3390/NU17091435>
  18. Jungert, A., Eichner, G. y Neuhäuser-Berthold, M. (2020). Trajectories of body composition during advanced aging in consideration of diet and physical activity: a 20-year longitudinal study. *Nutrients*, *12*(12), 3626. <https://doi:10.3390/nu12123626>
  19. Moradell, A., Gómez-Cabello, A., Mañas, A., Gesteiro, E., Pérez-Gómez, J., González-Gross, M., Casajús, J. A., Ara, I. y Vicente-Rodríguez, G. (2024). Longitudinal changes in the body composition of non-institutionalized Spanish older adults after 8 years of follow-up: The effects of sex, age, and organized physical activity. *Nutrients*, *16*(2), 298. <https://doi:10.3390/NU16020298>
  20. Cappola, A. R., Auchus, R. J., El-Hajj Fuleihan, G., Handelsman, D. J., Kalyani, R. R., McClung, M., Stuenkel, C. A., Thorner, M. O. y Verbalis, J. G. (2023). Hormones and aging: an endocrine society scientific statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *108*(8), 1835-1874. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad225>
  21. Giesbertz P, Brandl B, Volkert D, Hauner H y Skurk T. (2023). Age-related metabolite profiles and their relation to clinical outcomes in young adults, middle-aged individuals, and older people. *FASEB Journal*. *1*;37(6). <https://doi:10.1096/FJ.202101930R>
  22. van den Beld, A. W., Kaufman, J. M., Zillikens, M. C., Lamberts, S. W. J., Egan, J. M. y van der Lely, A. J. (2018). The physiology of endocrine systems with ageing. *Lancet Diabetes Endocrinol*, *6*(8):647–58. [https://doi:10.1016/S2213-8587\(18\)30026-3/ASSET/A03C237F-CADC-4900-B699-6DABB5A4C4A/MAIN.ASSETS/GR4.SML](https://doi:10.1016/S2213-8587(18)30026-3/ASSET/A03C237F-CADC-4900-B699-6DABB5A4C4A/MAIN.ASSETS/GR4.SML)
  23. Pataky, M. W., Young, W. F. y Nair, K. S. (2021). Hormonal and metabolic changes of aging and the influence of lifestyle modifications. *Mayo Clinic Proceedings*, *96*(3):788-814. <https://doi:10.1016/J.MAYOCP.2020.07.033/ASSET/A00B-7BA2-416A-8019-43FA7BC9D737/MAIN.ASSETS/GR2.JPG>

24. Quattrin, T., Mastrandrea, L. D. y Walker, L. S. (2023). Type 1 diabetes. *The Lancet*, 401(10394), 2149-2162. [https://doi: 10.1016/S0140-6736\(23\)00223-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00223-4)
25. American Diabetes Association Professional Practice, Committee. (2025). 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes care*, 48(Supplement\_1): S146-S166. <https://dx.doi.org/10.2337/dc25-S007>
26. Sacks, D. B., Arnold, M., Bakris, G. L., Bruns, D. E., Horvath, A. R., Kirkman, M. S. y Nathan, D. M. (2011). Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clinical chemistry*, 57(6): e1-e47. <https://doi:10.2337/dci23-0036>.
27. Herold, K. C., DeLong, T., Perdigoto, A. L., Biru, N., Brusko, T. M. y Walker, L. S. K. (2024). The immunology of type 1 diabetes. *Nat Rev Immunol*; 24(6):435–51. <https://doi:10.1038/s41577-023-00985-4>.
28. Costanzo, A., Clarke, D., Holt, M., Sharma, S., Nagy, K., Tan, X., Kain, L., Abe, B., Luce, S., Boitard, C., Wyseure, T., Mosnier, L. O., Su, A. I., Grimes, C., Finn, M. G., Savage, P. B., Gottschalk, M., Pettus, J. y Teyton, L. (2024). Repositioning the Early Pathology of Type 1 Diabetes to the Extraislet Vasculature. *The Journal of Immunology*; 212(7):1094–104. <https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.2300769>
29. Thompson, P. J., Pipella, J., Rutter, G. A., Gaisano, H. Y. y Santamaria, P. (2023). Islet autoimmunity in human type 1 diabetes: initiation and progression from the perspective of the beta cell. *Diabetologia*; 66(11):1971–82. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05970-z>
30. Atkinson, M. A. y Mirmira, R. G. (2023). The pathogenic “symphony” in type 1 diabetes: A disorder of the immune system,  $\beta$  cells, and exocrine pancreas. *Cell Metab.* 35(9):1500-1518. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.06.018>
31. Anderson G. (2023). Type I Diabetes Pathoetiology and Pathophysiology: Roles of the Gut Microbiome, Pancreatic Cellular Interactions, and the ‘Bystander’ Activation of Memory CD8+ T Cells. *Int. J. Mol. Sci*, 24: 3300. <https://doi.org/10.3390/ijms24043300>
32. Młynarska, E., Czarnik, W., Dzieża, N., Jędraszak, W., Majchrowicz, G., Prusinowski, F., Stabrawa, M., Rysz, J. y Franczyk, B. (2025). Type 2 Diabetes Mellitus: New Pathogenetic Mechanisms, Treatment and the Most Important Complications.

- International Journal of Molecular Sciences*, 26:1094  
<https://doi.org/10.3390/ijms26031094>
33. Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H. y Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17):6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
34. Roden, M. y Shulman, G. I. (2019). The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature*, 576(7785):51-60. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1797-8>
35. Sanches, J. M., Zhao, L. N., Salehi, A., Wollheim, C. B. y Kaldis P. (2023). Pathophysiology of type 2 diabetes and the impact of altered metabolic interorgan crosstalk. *FEBS Journal*, 290(3):620-48. <https://doi.org/10.1111/febs.16306>
36. Chahal, H. S. y Drake, W. M. (2007). The endocrine system and ageing. *Journal of Pathology*, 211(2):173–80. <https://doi.org/10.1002/PATH.2110>
37. Hodes, R. J., Sierra, F., Austad, S. N., Epel, E., Neigh, G. N., Erlandson, K. M., Schafer, M. J., LeBrasseur, N. K., Wiley, C., Campisi, J., Sehl, M. E., Scalia, R., Eguchi, S., Kasinath, B. S., Halter, J. B., Cohen, H. J., Démark-Wahnéfried, W., Ahles, T. A., Barzilai, N., . . . Hunt, P. W. (2016). Disease drivers of aging. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*, 1386(1), 45-68. <https://doi.org/10.1111/nyas.13299>.
38. Palmiero, G., Cesaro, A., Vetrano, E., Pafundi, P. C., Galiero, R., Caturano, A., Moscarella, E., Gragnano, F., Salvatore, T., Rinaldi, L., Calabrò, P. y Sasso, F. C. (2021). Impact of SGLT2 Inhibitors on Heart Failure: From Pathophysiology to Clinical Effects. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11), 5863. <https://doi.org/10.3390/ijms22115863>
39. Zelniker, T. A. y Braunwald, E. (2020). Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *Journal Of The American College Of Cardiology*, 75(4), 422-434. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.031>
40. American Diabetes Association Professional Practice, Committee. (2025). 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 48: S27-49. <https://doi.org/10.2337/dc25-S002>
41. Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S. y Michels, A. W. (2014). Type 1 diabetes. *The Lancet*, 383(9911):69–82. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7)

42. Longo, M., Bellastella, G., Maiorino, M. I., Meier, J. J., Esposito, K. y Giugliano, D. (2019). Diabetes and aging: From treatment goals to pharmacologic therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*, *10*:440650. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00045>
43. Goyal, R., Singhal, M. y Jialal, I. (2023). Type 2 Diabetes. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>
44. Bergman, M., Abdul-Ghani, M., Neves, J. S., Monteiro, M. P., Medina, J. L., Dorcely, B. y Buysschaert, M. (2020). Pitfalls of HbA<sub>1c</sub> in the Diagnosis of Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *105*(8):2803-2811. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa372>
45. Bolt, J., Carvalho, V., Lin, K., Lee, S. J. y Inglis, C. (2024). Systematic review of guideline recommendations for older and frail adults with type 2 diabetes mellitus. *Age Ageing*, *53*(11). Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1093/ageing/afae259>
46. LeRoith, D., Biessels, G. J., Braithwaite, S. S., Casanueva, F. F., Draznin, B., Halter, J. B., Hirsch, I. B., McDonnell, M. E., Molitch, M. E., Murad, M. H. y Sinclair, A. J. (2019). Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *104*(5), 1520-1574. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00198>
47. Scherthaner, G y Scherthaner-Reiter, M. H. (2018). Diabetes in the older patient: heterogeneity requires individualisation of therapeutic strategies. *Diabetologia*, *61*(7):1503-1516. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4547-9>
48. Davies, M. J., Aroda, V. R., Collins, B. S., Gabbay, R. A., Green, J., Maruthur, N. M., Rosas, S. E., Del Prato, S., Mathieu, C., Mingrone, G., Rossing, P., Tankova, T., Tsapas, A. y John, B. B. (2022). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, *45*(11):2753–2786. <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>
49. Sesti, G., Antonelli Incalzi, R., Bonora, E., Consoli, A., Giaccari, A., Maggi, S., Paolisso G., Purrello, F., Vendemiale, G. y Ferrara, N. (2018). Management of diabetes in older adults. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *28*: 206–18. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.11.007>

50. Osadebe, P. O., Odoh, E. U. y Uzor, P. F. (2015). Oral Anti-Diabetic Agents-Review and Updates. *J Adv Med Res*, 5(2):134–59. <https://10.9734/BJMMR/2015/8764>
51. He, Z-X., Zhou, Z-W., Yang, Y., Yang, T., Pan, S-Y., Qiu, J-X. y Zhou, S-F. (2015). Overview of clinically approved oral antidiabetic agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 42(2):125–38. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12332>
52. Buse, J. B., Wexler, D. J., Tsapas, A., Rossing, P., Mingrone, G., Mathieu, C., D’Alessio, D. A. y Davies, M. J. (2020). 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes*, 43(2):487–93. <https://dx.doi.org/10.2337/dci19-0066>
53. LaMoia, T.E. y Shulman, G.I. (2021). Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocr Rev*, 42(1):77–96. <https://doi:10.1210/endrev/bnaa023>
54. Foretz, M., Guigas, B. y Viollet, B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nat Rev Endocrinol*, 19(8):460–76. <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00833-4>
55. Khunti, K., Chatterjee, S., Gerstein, H. C., Zoungas, S. y Davies, M.J. (2018). Do sulphonylureas still have a place in clinical practice?. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 6(10):821–32. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30025-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30025-1)
56. Deacon, C. F. (2020). Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(11):642–53. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0399-8>
57. Mulvihill, E. E. y Drucker, D. J. (2014). Pharmacology, Physiology, and Mechanisms of Action of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Endocr Rev*, 35(6):992–1019. <https://dx.doi.org/10.1210/er.2014-1035>
58. American Diabetes Association Professional Practice, Committee. (2025). 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*, 48(Supplement\_1): S181–206. <https://doi.org/10.2337/dc25-S009>
59. American Diabetes Association Professional Practice, Committee. (2025). 13. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*, 45(Supplement\_1): S195–207. <https://dx.doi.org/10.2337/dc22-S013>

60. Vallon, V. y Verma, S. (2021). Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annu Rev Physiol*, 83:503–28. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-031620-095920>
61. Chiriaco, M., Tricò, D. y Solini, A. (2022). Mechanisms of cardio-renal protection of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Curr Opin Pharmacol*, 66:102272. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2022.102272>
62. Young, C.F., Farnoudi, N., Chen, J., Shubrook, J. H. (2023). Exploring SGLT-2 Inhibitors: Benefits beyond the Glucose-Lowering Effect—What Is New in 2023?. *Endocrines*, 4(3):630–55. <https://doi.org/10.3390/endocrines4030045>
63. Xiao, L., Nie, X., Cheng, Y. y Wanh, Nanping. (2021). Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Vascular Biology: Cellular and Molecular Mechanisms. *Cardiovasc Drugs Therapy*, 35, 1253–1267. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07216-9>
64. Liu, L., Ni, Y-Q., Zhan, J-K. y Liu, Y-S. (2021). The Role of SGLT2 Inhibitors in Vascular Aging. *Aging and Disease*, 12(5):1323–36 <http://dx.doi.org/10.14336/AD.2020.1229>
65. Ostrominski, J. W. y Vaduganathan, M. (2024). Chapter 2: Clinical and Mechanistic Potential of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *American Journal of Medicine*, 137(2): S9–24. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2023.04.035>
66. Seidu, S., Alabraba, V., Davies, S., Newland-Jones, P., Fernando, K., Bain, S. C., Diggle, J., Evans, M., James, J., Kanumilli, N., Milne, N., Viljoen, A., Wheeler, D. C. y Wilding, J. P.H. (2024). SGLT2 inhibitors—the new standard of Care for Cardiovascular, renal and metabolic protection in type 2 diabetes: a narrative review. *Diabetes Therapy*, 15(5), 1099-1124. <https://doi.org/10.1007/s13300-024-01550-5>
67. Tanna, M. S. y Goldberg, L. R. (2021). The pleiotropic cardiovascular effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Curr Opin Cardiol*, 36(6):764–8. <https://doi:10.1097/HCO.0000000000000922>
68. Salvatore, T., Galiero, R., Caturano, A., Rinaldi, L., Di Martino, A., Albanese, G., Di Salvo, J., Epifani, R., Marfella, R., Docimo, G., Lettieri, M., Celestino, Sardu. y Sasso, F. C. (2022). An overview of the cardiorenal protective mechanisms of SGLT2

- inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 3651. <https://doi.org/10.3390/ijms23073651>
69. American Diabetes Association Professional Practice, Committee. (2025). 11. Chronic kidney disease and risk management: Standards of care in diabetes-2025. *Diabetes Care*, 48: S239–51. <https://doi.org/10.2337/dc25-S011>
70. Aldafas, R., Crabtree, T., Alkharaiji, M., Vinogradova, y. y Idris, I. (2024). Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2) in frail or older people with type 2 diabetes and heart failure: a systematic review and meta-analysis, *Age and Ageing*, 53(1):1-13. <https://doi.org/10.1093/ageing/afad254>
71. Drucker, D. J. (2018). Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*, 27(4):740–56. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>
72. Gerstein, H. C., Colhoun, H. M., Dagenais, G. R., Diaz, R., Lakshmanan, M., Pais, P., Probstfield, J., Riesenmeyer, J. S., Riddle, M. C., Rydén, L., Xavier, D., Atisso, C. M., Dyal, L., Hall, S., Rao-Melacini, P., Wong, G., Avezum, A., Basile, J., Chung, N.,... Temelkova-Kurktschiev, T. (2019). Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 394(10193):121–30. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)
73. Sharma, D., Verma, S., Vaidya, S., Kalia, K. y Tiwari, V. (2018). Recent updates on GLP-1 agonists: Current advancements & challenges. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 108: 952–62. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.088>
74. Mooradian, A. D., Chehade, J. y Thurman, J. E. (2002). The role of thiazolidinediones in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol*, 1(1):13–20. <https://doi.org/10.2165/00024677-200201010-00002>
75. Wright, J. J. y Tylee, T. S. (2016). Pharmacologic Therapy of Type 2 Diabetes. *Medical Clinics of North America*, 100(4):647–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2016.03.014>
76. Bourdel-Marchasson, I., Maggi, S., Abdelhafiz, Ahmed., Bellary, S., Demurtas, J., Forbes, A., Ivory, P., Rodríguez-Mañas, L., Sieber, C., Strandberg, T., Tessier, D., Vergara, I., Veronese, N., Zeyfang, A., Christiaens, A. y Sinclair, A. (2023). Essential steps in primary care management of older people with Type 2 diabetes: an executive summary on behalf of the European geriatric medicine society (EuGMS) and the

- European diabetes working party for older people (EDWPOP) collaboration. *Aging Clin Exp Res*, 35: 2279–91. <https://doi.org/10.1007/s40520-023-02519-3>
77. Satirapoj, B., Watanakijthavonkul, K. y Supasyndh, O. (2018). Safety and efficacy of low dose pioglitazone compared with standard dose pioglitazone in type 2 diabetes with chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *PloS One*, 13(10), e0206722. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206722>
78. Doucet, J., Gourdy, P., Meyer, L., Benabdelmoumene, N. y Bourdel-Marchasson, I. (2023). Management of Glucose-Lowering Therapy in Older Adults with Type 2 Diabetes: Challenges and Opportunities. *Clin Interv*, 18: 1687. <https://doi.org/10.2147/CIA.S423122>
79. American Diabetes Association Professional Practice, Committee. (2025). 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*, 48(Supplement\_1): S128–45 <https://doi.org/10.2337/dc25-S006>
80. Singh, A. N., Patel, M. I., Shah, K. R y Unadkat, V. A. (2025). A comprehensive review on acarbose in glycaemia control: current insights and future prospects. *Int J Basic Clin Pharmacol*, 14(3):428–36. <https://dx.doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20251072>
81. Noh J. (2025). Pharmacological management of diabetes in older adults. *Cardiovasc Prev Pharmacother*, 7(1):13–20. <https://doi.org/10.36011/cpp.2025.7.e1>
82. Fanshier, A. V., Crews, B. K., Garrett, M. C. y Johnson, J. L. (2023). Tirzepatide: A Novel Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide/Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist for the Treatment of Type 2 Diabetes: The First Twincretin. *Clinical Diabetes*, 41(3):367–77. <https://doi.org/10.2337/cd22-0060>
83. Rasouli, N., Wilding, J. P. H., Kwan, A. Y. M., Paik, J. S., Sharma, P. y Peleshok, J. (2025). Tirzepatide for Older Adults with Type 2 Diabetes and Without Obesity: A Post Hoc Analysis of the SURPASS Clinical Trials. *Diabetes Therapy*, 16(4):701–15. <https://doi.org/10.1007/s13300-025-01711-0>
84. Abdelhafiz AH, Rodríguez-Mañas L, Morley JE, Sinclair AJ. (2015). Hypoglycemia in Older People - A Less Well Recognized Risk Factor for Frailty. *Aging and Disease*, 6(2):156. <http://dx.doi.org/10.14336/AD.2014.0330>

85. Kramer, C.K., Retnakaran, R. y Zinman, B. (2021). Insulin and insulin analogs as antidiabetic therapy: A perspective from clinical trials. *Cell Metab*, 33(4):740–7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.03.014>
86. Gandhi, G. Y. y Mooradian, A. D. (2022). Clinical Considerations for Insulin Therapy in Older Adults with Type 1 Diabetes. *Drugs Aging*, 39(1):23–37. <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00900-3>
87. Abdelhafiz, A. H. y Sinclair, A. J. (2013). Management of type 2 diabetes in older people. *Diabetes Therapy*, 4(1):13–26. <https://doi.org/10.1007/s13300-013-0020-4>
88. Munshi, M. N., Slyne, C., Segal, A. R., Saul, N., Lyons, C. y Weinger, K. (2016). Simplification of Insulin Regimen in Older Adults and Risk of Hypoglycemia. *JAMA Intern Med.*, 176(7):1023–1025. doi:10.1001/jamainternmed.2016.2288
89. Weiner, J. Z., Gopalan, A., Mishra, P., Lipska, K. J., Huang, E. S., Laiteerapong, N., Karter, A. J. y Grant, R. W. (2019). Use and Discontinuation of Insulin Treatment Among Adults Aged 75 to 79 Years with Type 2 Diabetes. *JAMA Intern Med*, 179(12):1633–41. doi:10.1001/jamainternmed.2019.3759
90. Kalyani, R. R., Neumiller, J. J., Maruthur, N. M. y Wexler, D. J. (2025). Diagnosis and Treatment of Type 2 Diabetes in Adults: A Review. *JAMA*, 334(11):984–1002. <https://doi.org/10.1001/jama.2025.5956>
91. Perry, T. (2024). Minimizing harms of tight glycemic control in older people with type 2 diabetes. Perry T, editor. In: *Therapeutics Letter*. Therapeutics Initiative. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK610428/>
92. Bellary, S., Kyrou, I., Brown, J. E. y Bailey, C. J. (2021). Type 2 diabetes mellitus in older adults: clinical considerations and management. *Nat Rev Endocrinol*, 17:534–548. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00512-2>
93. Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., Seeman, T., Tracy, R., Kop, W. J., Burke, G., McBurnie, M.A. (2001). Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology: Series A*, 56(3):M146–57. <https://dx.doi.org/10.1093/gerona/56.3.M146>
94. Rockwood, K. y Theou, O. (2020). Using the clinical frailty scale in allocating scarce health care resources. Canadian Geriatrics Society. *Canadian Geriatrics Journal*, 23: 254–9. <https://doi.org/10.5770/cgj.23.463>

95. Missaoui. A. M., Charfi, N., Soomauroo, S., Belabed, W., Majdoub, N. R. y Abid, M. (2023). Prevalence of malnutrition in elderly patients with diabetes mellitus in the hospital settings. *Endocrine Abstracts*, (90). <https://doi.org/10.1530/endoabs.90.EP283>
96. Tamura, Y., Omura, T., Toyoshima, K. y Araki, A. (2020). Nutrition management in older adults with diabetes: A review on the importance of shifting prevention strategies from metabolic syndrome to frailty. *Nutrients*, 12(11):1–29. <https://doi.org/10.3390/nu12113367>
97. Ji, T., Li, Y. y Ma, L. (2022). Sarcopenic Obesity: An Emerging Public Health Problem. *Aging and Disease*, 13(2):379–88. <http://dx.doi.org/10.14336/AD.2021.1006>
98. Koliaki, C., Liatis, S., Dalamaga, M. y Kokkinos, A. (2019). Sarcopenic Obesity: Epidemiologic Evidence, Pathophysiology, and Therapeutic Perspectives. *Curr Obes Rep*, 8: 458–71. <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00359-9>
99. Clemens, K. K., O'Regan, N. y Rhee, J. J. (2019). Diabetes Management in Older Adults with Chronic Kidney Disease. *Curr Diab Rep*, 19(3):11. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1128-3>
100. Dunning, T.L. (2020). Palliative and End-of-Life Care: Vital Aspects of Holistic Diabetes Care of Older People With Diabetes. *Diabetes Spectr*, 33(3):246. <https://doi.org/10.2337/ds20-0014>

## APÉNDICES

### Apéndice 1.

Criterios utilizados para definir el fenotipo de fragilidad.

<b>Criterio</b>	<b>Descripción / Pregunta</b>	<b>Interpretación / Punto de corte</b>
<b>Pérdida de peso</b>	“En el último año, ¿ha perdido más de 10 libras ( $\approx 4.5$ kg) de forma no intencional (es decir, no por dieta o ejercicio)?”	Si la respuesta es “sí”, se considera frágil para este criterio. <b>Cálculo:</b> (peso actual $\div$ peso del año previo) = K. Si $K < 0.95$ (pérdida $> 5\%$ del peso corporal), frágil por pérdida de peso.
<b>Agotamiento (Exhaustion)</b>	Basado en la escala CES-D de depresión, se pregunta: (a) “Sentí que todo lo que hacía era un esfuerzo.” (b) “No pude seguir adelante.”	Respuestas: 0 = nunca o casi nunca ( $< 1$ día); 1 = algunas veces (1–2 días); 2 = varias veces (3–4 días); 3 = la mayor parte del tiempo. Responder “2” o “3” en alguna de las dos preguntas = frágil por agotamiento.
<b>Actividad física</b>	Basado en la versión corta del <i>Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire</i> (caminar, tareas del hogar, jardinería, bicicleta, natación, golf, tenis, etc.).	Se calculan las calorías gastadas por semana. <b>Hombres:</b> $< 383$ kcal/semana $\rightarrow$ frágiles. <b>Mujeres:</b> $< 270$ kcal/semana $\rightarrow$ frágiles.
<b>Velocidad de la marcha (slowness)</b>	Tiempo en segundos que tarda en caminar una distancia de 15 pies ( $\approx 4.57$ m).	<b>Hombres:</b> • $\leq 173$ cm: $\geq 7$ s $\rightarrow$ frágil • $> 173$ cm: $\geq 6$ s $\rightarrow$ frágil <b>Mujeres:</b> • $\leq 159$ cm: $\geq 7$ s $\rightarrow$ frágil • $> 159$ cm: $\geq 6$ s $\rightarrow$ frágil
<b>Fuerza de prensión manual (weakness)</b>	Promedio de tres mediciones de fuerza de agarre con dinamómetro en la mano dominante.	<b>Hombres:</b> • IMC $\leq 24$ : $\leq 29$ kg • IMC 24.1–26: $\leq 30$ kg • IMC 26.1–28: $\leq 30$ kg • IMC $> 28$ : $\leq 32$ kg <b>Mujeres:</b> • IMC $\leq 23$ : $\leq 17$ kg • IMC 23.1–26: $\leq 17.3$ kg • IMC 26.1–29: $\leq 18$ kg • IMC $> 29$ : $\leq 21$ kg

Interpretación: 0 criterios: No frágil (robusto), 1–2 criterios: Pre-frágil,  $\geq 3$  criterios: Frágil.

Fuente: Adaptado de Freid et al., 2001

## ANEXOS

### Anexo 1.

Criterios para el diagnóstico de diabetes en todos los individuos, excepto en mujeres embarazadas

A1C $\geq 6.5\%$ ( $\geq 48$ mmol/mol). The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.*
OR
FPG $\geq 126$ mg/dL ( $\geq 7.0$ mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.*
OR
2-h PG $\geq 200$ mg/dL ( $\geq 11.1$ mmol/L) during OGTT. The test should be performed as described by the WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.*
OR
In an individual with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose $\geq 200$ mg/dL ( $\geq 11.1$ mmol/L). Random is any time of the day without regard to time since previous meal.
DCCT, Diabetes Control and Complications Trial; FPG, fasting plasma glucose; OGTT, oral glucose tolerance test; NGSP, National Glycohemoglobin Standardization Program; WHO, World Health Organization; 2-h PG, 2-h plasma glucose. *In the absence of unequivocal hyperglycemia, diagnosis requires two abnormal results from different tests which may be obtained at the same time (e.g., A1C and FPG), or the same test at two different time points.

Fuente: Adaptado de ADA, 2025. 2. *Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes.*

## Anexo 2.

### Características de los medicamentos para bajar la glucosa en la DM-2.

Medication (route of administration)	Glucose-lowering efficacy <sup>a</sup>	Hypoglycemia risk	Weight effects <sup>b</sup>	CV effects		Kidney effects		MASH effects	Clinical considerations and adverse effects
				Effect on MACE	Effect on HF	Progression of CKD	Dosing/use considerations <sup>c</sup>		
Metformin (oral)	High	No	Neutral (potential for modest loss)	Potential benefit	Neutral	Neutral	• Contraindicated with eGFR <30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	Neutral	• GI side effects: mitigate with slow dose titration, extended-release formulations, and administration with food. • Potential for vitamin B12 deficiency: monitor and replete as appropriate.
SGLT2 inhibitors (oral)	Intermediate to high	No	Loss (intermediate)	Benefit: canagliflozin, empagliflozin	Benefit: canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin	Benefit: canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin	• See labels of individual agents for dosage considerations for kidney function • Glucose-lowering effect is minimal at eGFR <45 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> and lower; continue for cardiovascular and kidney benefit until dialysis or transplantation	Unknown	• DKA risk in individuals with insulin deficiency (rare in T2D): discontinue, evaluate, and treat promptly if suspected; be aware of predisposing risk factors and clinical presentations (including euglycemic DKA); mitigate risk with sick-day planning; discontinue before scheduled surgery (e.g., 3-4 days), during critical illness, or during prolonged fasting. • Genital mycotic infections: mitigate risk with genital hygiene and avoid use in high-risk individuals. • Necrotizing fasciitis of the perineum (Fournier gangrene): rare; prompt treatment if suspected. • Intravascular volume depletion: attention to volume status and blood pressure, particularly when ill or fasting; adjust other volume-contracting agents as applicable; monitor kidney function upon initiation.
GLP-1 RAs (SQ; semaglutide also available in oral formulation)	High to very high	No	Loss (intermediate to very high)	Benefit: dulaglutide, liraglutide, semaglutide (SQ)  Neutral: exenatide once weekly, lixisenatide	Neutral	Benefit for renal end points in CVOTs, driven by albuminuria outcomes: dulaglutide, liraglutide, semaglutide (SQ)  Demonstrated benefit for progression of CKD for semaglutide (SQ)	• See labels of individual agents for dosage considerations for kidney function • No dose adjustment for dulaglutide, liraglutide, or semaglutide • Monitor kidney function when initiating or escalating doses in individuals with kidney impairment reporting severe adverse GI reactions	Potential benefit	• Thyroid C-cell tumors identified in rodents; human relevance not determined. • Ileus: risk level is not well established; provide guidance on discontinuation prior to surgical procedures. • Pancreatitis: acute pancreatitis has been reported, but causality has not been established. Do not initiate if at high risk for pancreatitis, and discontinue if pancreatitis is suspected. • Biliary disease: evaluate for gallbladder disease if cholelithiasis or cholecystitis is suspected; avoid use in at-risk individuals. • Diabetic retinopathy: close monitoring of retinopathy in those at high risk (older individuals and those with longer duration of T2D [≥10 years]).
Dual GIP and GLP-1 RA (SQ)	Very high	No	Loss (very high)	Under investigation	Under investigation	Under investigation	• See labels of individual agents for dosage considerations for kidney function • No dose adjustment • Monitor kidney function when initiating or escalating doses in individuals with kidney impairment reporting severe adverse GI reactions	Potential benefit	• Impact on drug absorption: orally administered drug absorption may be impaired during dose titration (including of oral contraceptives). • GI side effects: counsel on potential for GI side effects; provide guidance on dietary modifications to mitigate GI side effects (reduction in meal size, mindful eating practices [e.g., stop eating once full], decreasing intake of high-fat or spicy food); consider slower dose titration for those experiencing GI challenges. Not recommended for individuals with gastroparesis.
DPP-4 inhibitors (oral)	Intermediate	No	Neutral	Neutral	Neutral (potential risk: saxagliptin)	Neutral	• Dose adjustment required based on kidney function (sitagliptin, saxagliptin, alogliptin) • No dose adjustment required for linagliptin	Unknown	• Pancreatitis has been reported, but causality has not been established. Discontinue if pancreatitis is suspected. • Postmarketing concerns about joint pain (consider discontinuing if debilitating and other treatment options are feasible) and bullous pemphigoid (discontinue if suspected).
Pioglitazone (oral)	High	No	Gain	Potential benefit	Increased risk	Neutral	• No dose adjustment required • Generally not recommended in kidney impairment due to potential for fluid retention	Potential benefit	• Increased risk of HF and fluid retention. Do not use in the setting of HF. • Risk of bone fractures. • Bladder cancer: do not use in individuals with active bladder cancer, and use caution in those with prior history of bladder cancer.
Sulfonylureas (2nd generation) (oral)	High	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Neutral	• Gliburide: generally not recommended in CKD • Glipizide and glimepiride: initiate conservatively to avoid hypoglycemia	Unknown	• FDA Special Warning on increased risk of CV mortality based on studies of an older sulfonylurea (tolbutamide); glimepiride shown to be CV safe (see text). • Use with caution in individuals at risk for hypoglycemia, particularly if in combination with insulin.
Insulin (human) (SQ; regular insulin also available as inhaled formulation)  Insulin (analogs) (SQ)	High to very high	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Neutral	• Lower insulin doses required with a decrease in eGFR; titrate per clinical response	Unknown	• Injection site reactions • Higher risk of hypoglycemia with human insulin (NPH or premixed formulations) vs. analogs • Risk of hypoglycemia and duration of activity increases with the severity of impaired kidney function. • Refer to device-specific instructions for insulins compatible with different delivery systems (i.e., pumps, connected insulin pens, insulin patches).

**Abreviaturas:** CKD, enfermedad renal crónica; CV, cardiovascular; DKA, Ketoacidosis diabética; DPP-4, dipeptidyl peptidasa 4; eGFR, porcentaje de filtración glomerular estimada; FDA, Administración de drogas y alimentos U.S.; GI, gastrointestinal; GIP, polipéptido insulínico dependiente de glucosa-; GLP-1 RA, agonista del receptor de péptido 1 similar al glucagón; HF, insuficiencia cardíaca; MACE, eventos cardiovasculares adversos mayores; MASH, esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica; SGLT2, cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; SQ, subcutáneo; T2D, diabetes tipo 2.

Fuente: Adaptado de ADA, 2025; 9. *Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2025*

### Anexo 3.










#### Recomendaciones terapéuticas según perfil clínico funcional en el adulto mayor con diabetes.

Características y estado de salud de la persona con diabetes	Meta glucémica razonable	Razonamiento / consideraciones	Cuando puede requerirse simplificación del plan de medicación	Cuando puede requerirse desintensificación del tratamiento
<b>Saludable</b> (pocas enfermedades crónicas, función cognitiva y física intacta)	HbA1c < 7.0–7.5% (<53–58 mmol/mol)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Las personas sanas pueden realizar tareas complejas para el manejo glucémico.</li> <li>- Durante enfermedades agudas pueden presentarse errores en administración o dosis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipoglucemia severa o recurrente con terapia insulínica, independientemente de la HbA1c.</li> <li>- Amplias fluctuaciones glucémicas.</li> <li>- Deterioro cognitivo o funcional después de una enfermedad aguda.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipoglucemia severa o recurrente con insulina, sulfonilureas o meglitinidas, independientemente de la HbA1c.</li> <li>- Amplias fluctuaciones glucémicas.</li> <li>- Polifarmacia.</li> </ul>
<b>Complejo / intermedio</b> (múltiples enfermedades crónicas o dos o más limitaciones en actividades de la vida diaria, o deterioro cognitivo leve a moderado)	HbA1c < 8.0% (<64 mmol/mol)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Las comorbilidades pueden afectar la capacidad de autocuidado y de evitar hipoglucemia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipoglucemia severa o recurrente con terapia insulínica, independientemente de la HbA1c.</li> <li>- Dificultad para manejar la complejidad del régimen insulínico.</li> <li>- Cambios sociales significativos (pérdida de pareja, cambio de vivienda o situación financiera).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipoglucemia severa o recurrente con insulina, sulfonilureas o meglitinidas, independientemente de la HbA1c.</li> <li>- Amplias fluctuaciones glucémicas.</li> <li>- Polifarmacia.</li> </ul>
<b>Personas mayores institucionalizadas o con estancia corta en centro de enfermería especializada</b>	Evitar depender de HbA1c. Meta de glucosa: 100–200 mg/dl (5.6–11.1 mmol/L)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El manejo glucémico es importante para la recuperación, cicatrización, hidratación y prevención de infecciones.</li> <li>- La recuperación de enfermedades agudas puede afectar la función cognitiva.</li> <li>- Puede requerirse mayor apoyo al regresar al hogar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Considerar reiniciar tratamiento previo a la hospitalización si la complejidad aumentó durante la misma.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pérdida de peso, anorexia, deterioro cognitivo temporal y/o pérdida de funcionalidad física.</li> </ul>
<b>Salud muy compleja / pobre</b> (atención a largo plazo o enfermedades crónicas en etapa terminal, o deterioro cognitivo severo o limitaciones severas en $\geq 2$ ADL)	Evitar depender de HbA1c. Evitar hipoglucemia e hiperglucemia sintomática.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No hay beneficios de metas glucémicas estrictas.</li> <li>- Debe evitarse la hipoglucemia.</li> <li>- Las metas principales son mantener el estado cognitivo y funcional.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deseo de reducir el número de inyecciones y monitoreos capilares.</li> <li>- Patrones alimentarios inconsistentes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disfunción cognitiva, depresión, anorexia o patrón alimentario irregular al usar sulfonilureas o meglitinidas.</li> <li>- Uso de medicación sin beneficios claros.</li> </ul>
<b>Al final de la vida</b>	Evitar hipoglucemia e hiperglucemia sintomática.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El objetivo es brindar comodidad y evitar intervenciones que causen dolor o malestar.</li> <li>- Los cuidadores son esenciales en la toma de decisiones y en mantener la calidad de vida.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolor o malestar causado por el tratamiento (inyecciones, punciones digitales).</li> <li>- Estrés excesivo por la complejidad del tratamiento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Suspender cualquier medicamento antidiabético sin beneficios claros en síntomas o confort.</li> </ul>

Fuente: Adaptado de ADA, 2025, 13. *Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2022*

## Anexo 4.

### Escala clínica de fragilidad de Rockwood.

CLINICAL FRAILTY SCALE-ESPAÑA		
	<b>1</b> Muy en forma	Personas que están fuertes, activas, enérgicas y motivadas. Son personas que suelen practicar ejercicio con regularidad. Son los que más en forma están para su edad.
	<b>2</b> En forma	Personas que no tienen síntomas de enfermedad activa, pero están menos en forma que las de la categoría 1. Suelen practicar ejercicio o son muy activas de forma esporádica. Por ejemplo, según la estación del año.
	<b>3</b> En buen estado	Personas cuyos problemas médicos están bien controlados, pero que no practican actividad física de forma regular más allá de los paseos habituales.
	<b>4</b> Vulnerable	Personas no dependientes para actividades de la vida diaria, pero a menudo los síntomas limitan algunas actividades. Suelen quejarse de "ser lento" y/o estar cansado durante el día.
	<b>5</b> Fragilidad leve	Personas que a menudo tienen un enlentecimiento más evidente y necesitan ayuda en actividades instrumentales de la vida diaria (economía, transporte, labores domésticas que requieren esfuerzo, medicación). Por lo general, la fragilidad leve incapacita progresivamente para salir solos de compras o a pasear, hacer la comida y las tareas domésticas.
	<b>6</b> Fragilidad moderada	Personas que necesitan ayuda en todas las actividades realizadas fuera de casa y las tareas domésticas. En casa, a menudo tienen dificultad con las escaleras, necesitan ayuda para bañarse y podrían necesitar asistencia mínima (estimulación, acompañamiento) para vestirse.
	<b>7</b> Fragilidad grave	Personas completamente dependientes para el cuidado personal, por cualquier causa (física o cognitiva). Aun así, parecen estables y sin gran riesgo de fallecer en los siguientes 6 meses.
	<b>8</b> Fragilidad muy grave	Personas totalmente dependientes y acercándose al final de la vida. En general, no podrían recuperarse ni de una enfermedad leve.
	<b>9</b> Enfermo terminal	Llegando al final de la vida. Esta categoría es para personas con esperanza de vida menor de 6 meses, tengan o no tengan signos evidentes de fragilidad.

**Puntuación de fragilidad en personas con demencia.**  
 Todo paciente con demencia se considera un paciente frágil y el grado de fragilidad se corresponde con el grado de demencia.

- Demencia leve (5. fragilidad leve): síntomas comunes en demencia leve incluyen olvidar detalles de acontecimientos recientes, aunque recuerden el acontecimiento en sí, repetir la misma pregunta/historia y aislamiento social.
- Demencia moderada (6. fragilidad moderada): la memoria reciente está muy deteriorada, aunque parezca que recuerdan bien los acontecimientos del pasado. Con indicaciones, pueden realizar solos sus cuidados personales.
- Demencia grave (7. fragilidad grave): los cuidados personales no son posibles sin ayuda.

Fuente: Adaptado de Rockwood y Theuo, 2020.