

Artículo de Revisión

Diabetes Mellitus en el Adulto Mayor

Juan Manuel Guerrero-Godinez, Ana María Barragán-Vigil, Carmen Lucía Navarro-Macias, Luis Manuel Murillo-Bonilla, Rodolfo Paul Uribe-González y Martha Alicia Sánchez-Cruz.

30 de Septiembre del 2017

Resumen

La Diabetes Mellitus, una enfermedad crónica que afecta a todo el mundo siendo nuestro país México, el primer lugar con esta enfermedad, su incidencia aumenta junto con la edad hasta un 20 % en personas mayores de 60 años todos ellos susceptibles a síndromes geriátricos, con posibles repercusiones ya sea por falta de control de niveles de glicemia o por un exceso en el control. El objetivo de esta revisión no sistemática es concientizar a la población general de la diabetes mellitus y el contexto que conllevan los diferentes síndromes geriátricos, así como el diagnóstico oportuno y el tratamiento farmacológico y no farmacológico. Rev Med Clin 2017;1(2):81-94.

Palabras clave: Adulto Mayor, Diabetes Mellitus, Hipoglucemia, Metas, Síndromes Geriátricos.

Abstract

Diabetes Mellitus in the Elderly

Diabetes Mellitus, a chronic disease that affects the whole world as our country Mexico, the first place with this disease, its incidence increases with age up to 20 % in people over 60 years old all of them susceptible to geriatric syndromes, with possible repercussions either due to lack of control of blood glucose levels or to an excess in control. The objective of this non-systematic review is to raise awareness of the general population of diabetes mellitus and the context of different geriatric syndromes, as well as timely diagnosis and pharmacological and non-pharmacological treatment. Rev Med Clin 2017;1(2):81-94.

Key Words: Diabetes Mellitus, Elderly, Geriatric Syndromes, hypoglycemia, Glycemic Targets

Autores:

Los Dres. Juan Manuel Guerrero-Godinez, Rodolfo Paul Uribe-González y Martha Alicia Sánchez-Cruz son médicos investigadores asociados del Instituto Panvascular de Occidente; La Dra Ana María Barragán-Vigil es Profesora del departamento de Endocrinología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Guadalajara; El Dr. Luis Manuel Murillo-Bonilla es profesor investigador en neurociencias en el Instituto Panvascular de Occidente. La Dra. Carmen Lucía Navarro-Macias es médico becario en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Guadalajara;

Correspondencia:

Dr. Juan Manuel Guerrero-Godinez, Av. Doctor Ángel Leaño #500, Los Robles, C.P. 45200, Zapopan, Jal. juangro@live.com.mx

I. INTRODUCCIÓN

LA Diabetes Mellitus (DM), es una enfermedad crónica, que a pesar de los sistemas de salud público en el mundo, continúa en aumento especialmente en países en vías de desarrollo ya sea por falta de acceso a medicamentos o métodos diagnóstico, tal y como es en México, teniendo esta enfermedad (con más de

500 mil casos nuevos diagnosticados por año) junto con la obesidad en primer lugar a nivel mundial. Otro ejemplo es en Estados Unidos donde la enfermedad afecta a casi 30 millones con costos anuales de \$176 billones de dólares en 2007 y \$245 en 2012, un incremento del 41 % en 5 años.¹⁻³

Este aumento de personas con diagnóstico de DM también se atribuye al incremento en

la expectativa de vida, su prevalencia es mayor del 20 % después de los 60 años. La expectativa de vida se reduce en promedio de 2 a 3 años (Venkat e.t. a.l. hasta 11 años en hombres y 14 en mujeres) en adultos mayores de 65 años con diagnóstico de DM. En México hay 10 millones de adultos mayores, la mayoría se encuentra en riesgo de desarrollar diabetes o padecen la enfermedad y no se han diagnosticado.⁴⁻⁷

Los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad conforme avanza la edad son: deterioro de las células beta del páncreas con consiguiente deficiencia en la excreción de insulina ante el estímulo de la glucosa, disminución de la actividad física, obesidad, una mala alimentación y enfermedades asociadas que en conjunto deterioran el estado de salud del adulto mayor.⁸

Es importante que en la medicina de primer nivel/contacto, se tenga la habilidad diagnóstica (contemplando que la sintomatología es diferente en los adultos mayores que en los pacientes jóvenes) y terapéutica para este grupo de pacientes, de este modo al prevenir las complicaciones de la DM en el adulto mayor, se evitara costos innecesarios al sistema de salud.⁹

Para este trabajo de revisión, se responderán las siguientes preguntas:

- ¿Cómo realizamos el diagnóstico de diabetes mellitus?
- ¿Cuáles son las metas terapéuticas en el adulto mayor?
- ¿Qué factores de riesgo o síndromes geriátricos se pueden interponer para el tratamiento de la diabetes?
- ¿Cuáles son los tratamientos o medidas no farmacológicas?
- ¿Cuál es el tratamiento farmacológico óptimo para el adulto mayor?

II. DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS

Desde el año 2003 se emplea el término “prediabetes”, haciendo referencia a pacientes que no cumplen con los criterios de diabetes teniendo cifras anormales de glucosa (Tabla 1).

En 2009 Bang et.al. crean el “Test de Riesgo de Diabetes” (Diabetes Risk Test) (Figura 1)

que consta de 7 preguntas, mismo que obtuvo resultados satisfactorios para predecir el diagnóstico de diabetes mellitus o prediabetes con resultados mayores a 4-5 puntos.¹⁰ En adultos >60 años es positivo para prediabetes en >80 % de las personas.¹¹

Este test adaptado a las guías de la Asociación Americana de Diabetes (“ADA” por sus siglas en inglés) en 2017, no funciona como método diagnóstico pero si como un predictor de diabetes o prediabetes por lo que en caso de ser positivo debe de ser corroborado con diferentes pruebas diagnósticas.

La mayoría de los estudios realizados con este test fueron probados en su mayoría en población de raza blanca, tomar en cuenta que es más común la enfermedad en personas de raza hispana, afroamericana, indios, asiáticos americanos y personas que viven en islas del pacífico.¹²

Las guías actuales de la ADA establecen el diagnóstico de diabetes mellitus con el uso de prueba en ayuno de glucosa, prueba de tolerancia a la glucosa o Hemoglobina Glucosilada (HbA1c). Esta última prueba tiene mejor discriminación, al diagnosticar a 1/3 menos comparándola con la prueba en ayuno, ya que no influyen los factores externos variables (enfermedad o estrés) que puedan alterar la prueba, sin embargo tiene desventajas; alto costo, tiene que ser realizada por un laboratorio certificado por el NGSP (“programa de estandarización nacional de hemoglobina glucosilada” por sus siglas en inglés), de los cuales en nuestro país hay únicamente un laboratorio certificado.¹²

Diagnóstico de Diabetes (Tabla 2)

Se debe realizar el tamizaje de diabetes en los siguientes casos:

- ≥ 45 años
- $IMC \geq 25kg/m^2$
- Raza hispana

En caso de que la prueba salga alterada “prediabetes o intolerancia a la glucosa”, deberá repetirla en 1 año, en caso de que sea negativa y el paciente no tenga datos de alarma se deben realizar pruebas subsecuentes cada 3 años.¹²

Diagnóstico de Prediabetes	
Prueba	Resultado
Glucosa en Ayuno (8 horas)	100-126 mg/dL (>110 según la OMS)
Prueba de Tolerancia a la Glucosa >2 horas 75 g	140-199 mg/dL
HbA1c	5.7-6.4 %

Tabla 1. Criterios de Prediabetes de la ADA, 2017

Test de Riesgo de Diabetes:

- ¿Qué edad tiene?**
 - < 40 años (0 puntos)
 - 40 a 49 años (1 punto)
 - 50 a 59 años (2 puntos)
 - > 60 años (3 puntos)
- ¿Hombre o Mujer?**
 - Hombre (1 punto)
 - Mujer (0 puntos)
- Si es mujer, ¿le han diagnosticado diabetes gestacional?**
 - Si (1 punto)
 - No (0 puntos)
- ¿Tiene familiares directos con Diabetes?**
 - Si (1 punto)
 - No (0 puntos)
- ¿Es hipertenso?**
 - Si (1 punto)
 - No (0 puntos)
- ¿Realiza alguna actividad física?**
 - Si (0 puntos)
 - No (1 punto)

Estatura (cm)	Peso (kg)		
	54 - 64	65 - 86	> 86
147	54 - 64	65 - 86	> 86
150	56 - 66	67 - 89	> 89
153	58 - 68	69 - 92	> 92
155	60 - 71	71,5 - 95	> 95
157,5	62 - 74	75 - 98	> 98
160	64 - 76	77- 101	> 101
162,5	65 - 78	79 - 104	> 104
165	68 - 81	81,5 - 108	> 108,5
167,5	70 - 83	84 - 111	> 112
170	72 - 86	86,5 - 115	> 115,5
172,5	74 - 88	89 - 118	> 118,8
175	76,5 - 91	92 - 122	> 122,5
177,5	79 - 94	95 - 125	> 126
180	81,6 - 97	97,5 - 129	> 129
183	83 - 99	100 - 132	> 133
185	85 - 102	103 - 136,5	> 136,6
188	88 - 105	105,5 - 140	> 141
191	90,7 - 108	109 - 144	> 144
194	93 - 111	111,5 - 148	> 148
	(1 punto)	(2 puntos)	(3 puntos)

7. ¿Cuál es su puntaje de peso (kg)?

TOTAL

Figura 1. Test de Riesgo de Diabetes, adaptada de Classification and Diagnosis of Diabetes Diabetes Care, Volume 40, Supplement 1, S16 January 2017

Diagnóstico de Diabetes	
Prueba	Resultado
Glucosa en Ayuno (8 horas)	126 mg/dL, 6.5 %
Prueba de Tolerancia a la Glucosa >2 horas 75 g	200 mg/dL
HbA1c	6.5 %
Paciente con sintomatología o crisis de hiperglucemia	Prueba rápida de glucosa 200 mg/dL

Tabla 2. Criterios de Diabetes de la ADA, 2017

III. METAS GLICEMIA

La ADA recomienda que en los adultos mayores.¹²⁻¹⁶

- Pacientes adultos mayores con diagnóstico reciente de DM o con complicaciones microvasculares leves, una esperanza de vida mayor de 10 a 15 años y sin enfermedades acompañantes, la terapia debe de contemplar una meta de HbA1C de <7-7.5% y una glucemia en ayuno (G.A.) de 90-130 mg/dL.
- Pacientes con historia de diabetes de larga evolución (10 años), con enfermedades concomitantes, que requieran insulina, tiene una meta de HbA1C <7.5-8% y G.A. 90-150 mg/dL.
- En caso de que sea un adulto mayor con síndrome de fragilidad, dependencia funcional moderada/grave, demencia o con una esperanza de vida menor a 5 años la meta se extiende a < 8%-8.9% (7.6-9% en residentes de asilos) de HbA1c y G.A. 100-180mg/dL.

IV. FACTORES DE RIESGO, SÍNDROMES GERIÁTRICOS Y COMPLICACIONES QUE COMPROMETEN LA ENFERMEDAD DEL PACIENTE.

- Síndrome de fragilidad
- Polifarmacia
- Deterioro cognitivo
- Caídas

- Pie diabético

La enfermedad en la mitad de los adultos mayores es asintomática, mientras que en caso de manifestaciones, estas son inespecíficas (Malestar general, fatiga, letargia, anorexia o síndromes geriátricos).¹⁷

Síndrome de fragilidad:

Un paciente mayor de 65 años tiene riesgo de padecer síndrome de fragilidad, definido como la presencia de deterioro multisistémico y vulnerabilidad progresiva que se relacionan con eventos adversos.

Fried et al.¹⁸ define el fenotipo frágil al paciente que tiene 3 o más de los siguientes criterios:

- Pérdida involuntaria de peso $\geq 5\%$ en un año.
- Debilidad (estar por debajo del 20% en la prueba de dinamometría, ajustado por sexo e índice de masa corporal)
- Fatigabilidad identificada por un "no" a la pregunta: ¿Se siente usted lleno de energía?
- Lentitud al caminar (estar por debajo del 20% de la velocidad media de la marcha esperada, ajustado por la estatura.)
- Actividad física baja: definida por las calorías utilizadas por semana
0: Robusto, 1-2: Pre-frágil, ≥ 3 : Frágil.¹⁹

Ensrud et al.²⁰ simplifica la escala utilizando los siguientes parámetros:

- Pérdida ponderal $\geq 5\%$ en los últimos 3 meses.

- Incapacidad para levantarse de una silla 5 veces sin emplear los brazos
- Respuesta negativa a la pregunta ¿se siente usted lleno de energía?

0: Robusto, 1: Pre-frágil, ≥ 2 : Frágil.

La obesidad en pacientes adultos tiene 3,5 veces mayor riesgo de tener síndrome de fragilidad y 2,25 de prefrágil.²¹ Esto implica un riesgo alto de discapacidad, ingreso hospitalario, caídas, fracturas, tromboembolismo y muerte venoso.²²

La prevalencia conjunta de diabetes y el síndrome de fragilidad es del 25 % de los pacientes, Cobo A. et. al. concluyen que el incremento de la edad, genera una disminución de la actividad física, aumento a la resistencia a la insulina, alimentación deficiente y aumento de estrés, son pasos para el desarrollo de sarcopenia (Pérdida de la masa muscular y su función), considerada como pieza clave para desarrollar fragilidad y una relación directa para desarrollar diabetes, teniendo el síndrome de fragilidad hay un riesgo del 32.4 % contra 18.8 % en pacientes sin síndrome de fragilidad.²³

Polifarmacia

La polifarmacia es definida por la guía de práctica clínica mexicana como el uso de ≥ 5 fármacos (algunos autores manejan el rango de 4 a 20), tomando en cuenta hierbas y homeopatía, el interrogatorio dirigido y una evaluación geriátrica disminuyen el riesgo de efectos adversos, mismos que son siete veces más frecuentes en adultos mayores comparado con jóvenes, complicaciones a corto-mediano y largo plazo así como hospitalizaciones innecesarias en relación de 4:1. 24–26 La DM es la segunda enfermedad que más polifarmacia presenta en México (60 % de los pacientes), elevando costos del sector salud en ocasiones innecesarios de hasta \$2,200⁰⁰ por año por paciente.²⁷

Los efectos adversos de los medicamentos prescritos, por error se tratan con otro fármaco, generando una cascada farmacológica.²⁴ Un ejemplo es el uso de prednisona, que altera el efecto del hipoglucemiante, los IECA y beta bloqueadores alteran los síntomas autonómicos de advertencia ante una hipoglucemia.²⁸

En Estados Unidos, cerca de $\frac{3}{4}$ de la población adulta utilizan al menos un fármaco, esto puede variar dependiendo de la población, en Brasil en un estudio transversal la prevalencia del uso de mínimo un fármaco fue del 93 % de la población mayores de 60 años, y el riesgo de polifarmacia fue similar en ambas poblaciones con un 20 %.²⁹

Deterioro Cognitivo

Los pacientes con deterioro cognitivo tienen mayor riesgo de desarrollar nefropatía diabética, o presencia de cualquier otra complicación microvascular, depresión, caídas y síndrome de fragilidad.³⁰

Whitmer R, et. al. en un estudio de cohorte determinó que un episodio de hipoglucemia en personas >65 años tenía un riesgo de 26 % de desarrollar demencia y hasta un 94 % en caso de haber presentado 3 episodios.^{31,32}

Del mismo modo, el paciente que tiene un deterioro cognitivo es propenso a desarrollar episodios de hipoglucemia.³³ Haciendo un círculo vicioso en el que se tiene que intervenir, por lo que es clave que el médico tratante identifique de una terapia oportuna e instruya al cuidador.

Caídas

Los adultos mayores de 60 años tienen 15 veces más riesgo de mortalidad por caídas.³⁴ El control estricto de glicemia puede desencadenar en episodios de hipoglucemia en adultos mayores a causa de la neuroglucopenia (confusión, debilidad, delirio y visión borrosa), de éstos, predominan los usuarios de insulina. Se ha documentado que el incremento de mortalidad, fracturas de cadera y necesidad de hospitalización, es mayor en pacientes adultos que llevan un control glicémico estricto (HbA1c <6 %-7 %).^{35,36}

Aunque las caídas son una causa de morbimortalidad elevada en los adultos mayores, recientemente se realizó un estudio que correlaciona la mayor incidencia de caídas a mayor edad pero no demostró ser significativa la diferencia entre padecer diabetes o no para desarrollar una caída, sin embargo la recuperación o la magnitud de la caída suelen ser de peor pronóstico en pacientes con diabetes.^{37,38}

Para el manejo se deberá hacer al menos una evaluación anual utilizando las diferentes escalas de riesgo de caída y la escala funcional de Katz pudiendo ser útil para determinar y prevenir un lugar probable de caída (baño, escaleras, dormitorio), modificar terapia farmacológica que incremente el riesgo de hipoglucemia o hiperglucemia, entorno (retirar objetos, facilitar la movilidad).¹⁶

Pie diabético

La "IWGDF" (por sus siglas en inglés International Working Group on the Diabetic Foot) menciona 5 puntos clave para el tratamiento del pie diabético.³⁹

1. Inspección y exploración del pie de riesgo

- Historia clínica y exploración con al menos 2 signos (eritema, hipertermia local, aumento de volumen e hipoestesia) o secreción purulenta.

- Pérdida sensorial

Prueba con monofilamento de Semmes-Weinstein (de 10 g), en la que se evalúan 3 puntos de cada pie, se presiona con el monofilamento la zona (no usar en úlcera, callo o cicatriz) hasta que se doble o se tuerza, el paciente debe responder con un "sí" o "no" al estímulo y mencionar en que pie lo siente "izquierdo" o "derecho". Interpretando como sensibilidad conservada si el paciente contesta correctamente 2 de 3 zonas.

Prueba de diapason de 128 Hz, se evalúa al colocar sobre la falange distal del primer orjejo, alternando el diapason vibrando y sin vibrar, Si se percibe correctamente en 2 de 3 estímulos aplicados, se considera una sensibilidad conservada.

2. Identificación del pie de riesgo

Esta se realiza observando las áreas de mayor riesgo de lesión (áreas de presión de las plantas del pie; dorso de primer orjejo, zona metatarsal, arco plantar y talón). Se categorizar según el riesgo que presenta: A) Neuropatía sensorial ± deformidades del pie o prominencias óseas ± signos de isquemia periférica ± úlcera o amputación

previa redacción B) Neuropatía sensorial.
C) Neuropatía no sensorial.

3. Educación del paciente, su familia y de los profesionales de la salud

Cortado adecuado de uñas (línea recta), lavado de pies (temp. <37°C), evitar estar descalzo, no usar calzado apretado o calcetines con costuras o bordes hacia adentro, utilizar cremas para piel seca y secar bien el pie (especialmente en área interdigital).

4. Calzado adecuado

Se debe indagar e investigar del uso adecuado de calzado previniendo que sean muy ajustados, deformen la anatomía del pie, en caso de deformidad del pie se debe ajustar el calzado (moldes de escayola o fibra de vidrio).

5. Tratamiento de patologías no ulcerosas.

Se debe evaluar periódicamente a pacientes de alto riesgo con callos, enfermedades en uñas y de la piel, de preferencia con un especialista en cuidados de pie diabético y en caso de deformidad se recomienda utilizar métodos no quirúrgicos (ortesis).

Tratamiento Antimicrobiano: Se indican en base a la clasificación de PEDIS (por sus siglas en inglés: perfusion, extent/size, depth/tissue loss, infection, and sensation) o IDSA (por sus siglas en inglés: Infectious Diseases Society of America) en ambas clasificaciones definen inflamación por la presencia de por lo menos dos de los siguientes signos: dolor, eritema, tumefacción e induración y calor, en casos leves se sugiere el uso de *dicloxacilina*, *cefalexina* y *amoxicilina con ácido clavulónico* y en caso de resistencia a metilina se recomienda *doxiciclina* o *trimetoprim sulfametoxazol*. Casos moderados *Levofloxacin*, *Ampicilina-Sulbactam*, *Cefoxitina*, *Ertapenem* en caso de metilino resistencia *Linezolid*, *Vancomicina* o *Daptomicina* (monitorizar CPK), en caso de P. aeruginosa utilizar *Piperacilina-tazobactam*. Casos severos hay presencia del síndrome de respuesta inflamatoria, se tienen que hospitalizar, al igual que en algunos casos moderados. En caso de tener datos de infección en la úlcera, se debe realizar cultivo de la misma, en caso contrario no hacerlo.⁴⁰ Se recomienda la evaluación multidisciplinaria con cirugía.

V. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

A todos los pacientes con hábito tabáquico se tiene que aconsejar el cese del mismo, y realizar evaluaciones de riesgo cardiovascular en todos los pacientes >85 años.¹⁶

Los adultos mayores de 75 años que fuman y padecen diabetes tienen un aumento de riesgo de desarrollar 2.8 y 1.89 veces, enfermedad arterial periférica que por consiguiente aumenta la mortalidad.⁴¹

La nutrición es fundamental para la calidad de vida del anciano, previene fallas orgánicas, sarcopenia e inmunosupresión. La Federación Internacional de Diabetes⁴² (“IDF” por sus siglas en inglés) crea recomendaciones alimenticias en diferentes categorías:

1. Funcional/independiente: proporcionar suficientes carbohidratos por cada comida, regular el uso de azúcar, evitar refrescos y jugos de frutas.
2. Funcional / dependiente: Evitar la deshidratación suministrando adecuadas cantidades de líquidos. Informar al cuidador para mantener una nutrición adecuada.

Frágil: Se identificara al paciente con malnutrición o con pérdida de peso, mismo que se debe adaptar un plan nutricional, principalmente con alto contenido proteico y calórico.

Demencia/deterioro cognitivo: identificar trastornos de la alimentación (problemas para deglutir, ansiedad), se debe dar apoyo constante durante la comida.

3. Final de la vida/paliativo: Por medio de gastrostomía o nutrición parenteral.

Evitar las dietas hipocalóricas, “para diabético” y bajas en carbohidratos en pacientes adultos mayores institucionalizados.¹⁴ Se tomara en cuenta las metas personales del paciente, patologías dentales asociadas, su cultura y las preferencias de la comida, para mejorar el gusto por ésta (cambiar textura, apariencia o raciones de comida), la calidad de vida logrando evitar la pérdida de peso, anorexia y desnutrición.⁴³

Se recomienda el tamizaje del estado nutricional mediante el cuestionario *Mini Nutritional Assessment* una efectiva herramienta que nos auxilia cuando es necesario derivar con un especialista.⁴⁴

-Normal: 12-14 puntos

-Riesgo de desnutrición: 8-11

-Malnutrición: 0-7 puntos.

Ejercicio

En un estudio clínico aleatorizado realizado por Dennis T et al. (2017).⁴⁵ se compararon tres diferentes tipos de ejercicio (aeróbico, de resistencia o combinado) junto con un programa de pérdida de peso, realizado en 160 pacientes con obesidad y algún grado de fragilidad vs pacientes que no realizaban ejercicio o no llevaban programa de pérdida de peso. (Únicamente el 5 al 9 % de la población del estudio padecían una enfermedad crónica; DM, hipertensión arterial, enfermedad arterial), se determinó que el ejercicio aeróbico, de resistencia (3 veces por semana 60 minutos por sesión para ambos) o combinado (75 a 90 minutos 3 veces por semana) + programa para perder peso; funcionan para disminuir el peso (9 % del peso total en los tres) y tiene mejores resultados para aminorar el síndrome de fragilidad el combinado.

Profilaxis/Vacunación

La vacunación contra neumococo de 23 serotipos está indicada en todos los pacientes diabéticos de 2 a 64 años cada 5 años, una vez cumplidos los 65 años se debe administrar una dosis de neumococo contra 13 serotipos.

VI. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Siempre que se indique un nuevo medicamento, al igual que al paciente, el cuidador deberá ser informado con detalle el nombre, la posología, posibles efectos adversos y necesidad de reajustar dosis. Muchos errores en la toma del medicamento se debe principalmente a la falla en la visión del paciente, no saber leer o escribir (28.7 % de mujeres y 19.9 % de hombres >60

años en México) o letra ilegible por parte del médico.⁴⁶

Cuando el paciente no ha alcanzado la meta de HbA1c a pesar de los cambios en estilo de vida se debe iniciar el tratamiento con medicamentos:

Metformina

Actúa en hígado disminuye la gluconeogénesis, aumenta la afinidad de la insulina en tejidos periféricos (hígado y músculo). Su efecto es mejor postprandial. E incluso si se añade éste medicamento a pacientes con insulino terapia, reduce los requerimientos de insulina.¹² Es el tratamiento de primera elección en pacientes ancianos con DM, son bastante seguros para su uso tienen un riesgo muy bajo de hipoglucemia, tiene una disminución de riesgo de mortalidad a 2 años del 24 % en pacientes con riesgo cardiovascular.^{47,48}

Tiene una menor necesidad de combinar con otro medicamento hipoglucemiante comparado con sulfonilureas, tiazolidinedionas y los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa -4.^{2,9,16} Se recomienda tomar en conjunto con los alimentos para aminorar la sintomatología gastrointestinal, efectos adversos frecuentes (náusea, anorexia, dolor, distensión abdominal y diarrea) y riesgo de crear una cascada medicamentosa al tratar de evitar los mismos.

Se han reportado casos de déficit de vitamina B12 por malabsorción, por consiguiente una anemia megaloblástica (5-10 % de pacientes con déficit de vitamina B12) y neuropatía, en caso de manifestaciones se tendrá que suplementar (realizar medición cada 5 años).^{49,50} Tal et al.⁵¹ reportó que el incremento en la mortalidad del paciente geriátrico con niveles elevados de vitamina B12 (>350 pmol/L) es mayor que en pacientes con déficit de vitamina B12.

Con una tasa de filtración glomerular <45 ml/min/1.73m² debe evitarse como primera línea, al igual que niveles de creatinina \geq 1.4 mg/dL en mujeres y \geq 1.5 mg/dL en hombres. Si el paciente ya medicado mantiene tasas entre 30 - 44 ml/min/1.73m² se tendrá que ajustar la dosis (<1000 mg/día), si el paciente presenta niveles de creatinina >1.7mg/dL o una tasa de filtración <30ml/min/1.73m² se suspende.^{42,50,52} Un efecto (raro) de fármaco-enfermedad que puede generar es la acidosis láctica/cetoacidosis

diabética, los síntomas suelen ser inespecíficos los más destacables son; alteración en consciencia, respiración de Kussmaul, dolor abdominal y deshidratación.⁵³

Se ha relacionado como el principal medicamento mal empleado en pacientes adultos mayores con insuficiencia renal y/o lesión renal.⁵⁴

Iniciar con 500 mg vía oral e incrementar hasta 2000 mg por día en un lapso de varias semanas (incrementar 500 mg por semana) para disminuir los efectos gastrointestinales, se prefiere el uso de tabletas de 850 mg cada 12 horas. Ajustar de acuerdo a las metas de glicemia previamente establecidas, en caso de no completar la meta en 3 meses o HbA1C >9 % iniciar terapia dual.⁵⁵

Sulfonilureas

Funcionan secretando insulina, al bloquear los canales de potasio en las células Beta.

-Glibenclamida: No debe ser prescrita en pacientes >70 años de reciente diagnóstico por riesgo de hipoglucemia (glicemia <49 mg/dL, estuporoso/somnoliento, que responde a la glucosa) teniendo como factores de riesgo: mayores de 60 años, disminución ingesta calórica, hepatopatías y nefropatías.⁵⁶

-Glimepirida y glipizida se aceptan mejor en los adultos mayores, mismos que se deben prescribir con precaución por riesgo de hipoglucemia, Perl S et al. 2016,⁵⁷ menciona que el riesgo aumenta en pacientes mayores de 75 años con una disminución del funcionamiento de células beta después de 3 años de uso.

Meglitinida

Son secretagogos de insulina no-sulfonilureas (Repaglinida 0.5-16 md/día y Nateglinida 120 mg/comida), tienen una acción rápida con una vida media de 60-90 minutos, deben de tomarse 1-10 min antes de cada alimento y se deben evitar en caso de saltarse una comida. Los candidatos a estos medicamentos son los adultos mayores con hiperglicemia postprandial. Se debe tener cuidado puede ocasionar hipoglucemia en ausencia de alimentos.

Tiazolidinedionas

Son ligandos del receptor activador de la proliferación del peroxisoma γ (PPAR γ), receptores hormonales que participan en el metabolismo de la glucosa y lípidos. Se puede utilizar como monoterapia o en conjunto con metformina, glibenclamida o insulina, no se recomienda como tratamiento de primera elección. El compuesto utilizado en el mercado actualmente es la Pioglitazona (15-30 mg) 1 vez al día. El efecto adverso más común es el edema periférico, relacionado con el aumento en la reabsorción de sodio y la reducción de las resistencias vasculares.⁵³ Se debe evitar su uso en pacientes con hipertensión arterial, cardiopatía congestiva y está absolutamente contraindicado en pacientes con clase III y IV.^{13,58}

Inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4

Al inhibir a la enzima, produce una reducción en los niveles de glicemia al prolongar el tiempo de hormonas incretinas. Sitagliptina (100 mg/d), Saxagliptina, Linagliptin o Alogliptin Estos medicamentos son de segunda línea en pacientes con riesgo elevado a hipoglucemias (trabajos de altura, maquinaria y personas que viven solos). La dosis se debe ajustar de acuerdo a la función renal. Una de sus desventajas es su elevado precio.^{13,58}

GLP-1 Agonistas

El péptido similar al glucagón tipo 1 "GLP-1" por sus siglas en inglés, responsable de la mayor cantidad de secreción de insulina postprandial, se reduce o se ausenta en presencia de DM. Exenatida es buena opción de tratamiento (inyección subcutánea) en conjunto con metformina, logra reducir peso y disminuye hasta 1.5% de HA1C tiene mejores resultados que el uso de glimepirida. Sus principales efectos adversos son gastrointestinales mientras que su alto costo lo hace poco viable en la población mexicana.⁵⁹

Liraglutida al igual que exenatida, funciona como monoterapia o combinándolo con metformina logra una reducción de peso significativa. El riesgo de hipoglucemia aumenta cuando se utiliza con alguna sulfonilurea.⁶⁰ Lixisenatide es la forma inyectable, bien tolerado en los adultos mayores de 70 años sin fragilidad, pudiendo

usar en monoterapia o combinada con otros hipoglucemiantes.⁶¹

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

Los cotransportadores sodio-glucosa tipo 2 ("SGLT2" por sus siglas en inglés), tienen su función en riñón, específicamente en el cepillo del túbulo proximal en el que por medio de difusión facilitada permite la entrada de glucosa al capilar a través del recetor GLUT2, los medicamentos inhibidores de SGLT2 impiden la reabsorción de glucosa, generando glucosuria, disminuye la glucosa en ayuno y postprandial, la HbA1C y el peso corporal. Como uno de sus principales efectos adversos se han reportado infecciones urinarias severas, deshidratación, hipotensión y cetoacidosis euglucémica.^{50,62,63}

Canagliflozina tiene mejores resultados en pacientes menores de 75 años con adecuada función renal.⁶⁴ Recientemente se ha mandado una advertencia de la FDA sobre el aumento en la incidencia de amputaciones en usuarios de canagliflozina, por lo que se tiene que tener cuidado y cuestionar al paciente y/o cuidador, respecto a historia de amputación, úlceras, parestesias o insuficiencia arterial.⁶⁵

Inhibidores de la alfa-glucosidasa

Acarbosa y miglitol, ambas tienen efectos adversos gastrointestinales que aumentan en la población geriátrica y deben de suspenderse en caso de tener una función renal <24 ml/min. Si se utilizan como monoterapia hay bajo riesgo de hipoglucemia.¹³

INSULINA

En el adulto mayor, después de fracaso con triple terapia hipoglucemiante oral o una HbA1c $\geq 10\%$ (con o sin hipoglucemiante), la ADA recomienda el inicio de terapia de insulina, con insulina análoga basal (acción lenta, asemeja la secreción endócrina del paciente) "glargina", "determir" y "degludec", siempre en conjunto con hipoglucemiantes orales, de preferencia metformina (si hay una filtración glomerular <40ml/min, evitar hipoglucemiantes orales), este tipo de insulina tienen un menor riesgo de episodios de hipoglucemia, comparado con "NPH" (por sus

siglas en inglés "Neutral Protamine Hagedorn"). En un estudio con 65 adultos mayores de 65 años, demostró menor riesgo de hipoglucemia con la aplicación de insulina glargina una vez por día, sin cambios significativos en las metas de HbA1c, comparado con múltiples aplicaciones al día.⁶⁶

1. Iniciar con 10U/día o 0.1-0.2 /kg/d
2. Ajustar dosis 10-15 % o 2-4 unidades para llegar a meta establecida con glicemia capilar. (Ajuste 2 veces por semana)
3. En caso de hipoglucemia, a) identificar la causa, si no se descubre una causa, b) reducir 4 unidades o el 10-20% de terapia.
4. Si fracasa los primeros pasos se pueden realizar una de las siguientes opciones: a) Añadir un GLP-1, b) Añadir 1 inyección de insulina de acción rápida antes de cada comida (si falla, añadir ≥ 2 inyecciones de acción rápida antes de comidas) c) cambiar a insulina premezclada antes del desayuno y cena (si falla añadir una a la comida).

Para el inicio de la terapia con insulina el médico debe tomar en cuenta que el paciente tenga un estado cognitivo íntegro para disminuir el riesgo de hipoglucemia por una mala administración de la misma y en caso de que tenga alteración visual o de destreza, se deberá adiestrar al cuidador/familiar, no omitir nunca esto y repetir varias veces el ejercicio junto con el paciente. Los pacientes con hipoglucemia, pueden desarrollar arritmias mortales con la prolongación del QT. Prolonga el tiempo de estancia hospitalaria 2.5 días más.^{12,28}

VII. TRATAMIENTO PARA ENFERMEDADES CONCOMITANTES

Fibratos

El uso de fibratos no demostró beneficio sobre la mortalidad en pacientes ancianos con DM, únicamente disminuye los niveles de triglicéridos.^{67,68}

Estatinas

Son una clase de fármacos que inhiben la HMG-CoA reductasa, una enzima encargada de metabolizar el colesterol y LDL por lo que se tiene como efecto su disminución, por cada 40 mg que disminuyen los valores de LDL, hay una reducción del 20 % de riesgo relativo de un evento cardiovascular.⁶⁹ En los pacientes que tienen una edad de entre 45 a 75 años, con al menos un factor de riesgo cardiovascular (tabaquismo, diabetes mellitus o hipertensión), no han tenido un evento cardiovascular previo y tienen un riesgo de evento cardiovascular $>10\%$ está indicado el uso de estatinas. Es diferente en pacientes mayores de 76 años que no tienen el antecedente de un evento vascular cerebral o un infarto al miocardio, no es recomendable iniciar terapia con estos fármacos, y si este es candidato utilizando la terapia como prevención secundaria, se tiene que individualizar cada caso.⁷⁰ En pacientes con factores de riesgo para desarrollar diabetes o que ya han tenido un evento cardiovascular es de mayor beneficio su uso, a diferencia de pacientes sin factores de riesgo para desarrollar diabetes, no es recomendable.⁷¹

La terapia recomendada inicial es de dosis baja-moderada, tiene un beneficio de reducir riesgos cardiovasculares en $>30\%$. La terapia de dosis altas reduce $>50\%$ de riesgo cardiovascular. En adultos ≥ 65 años con riesgo cardiovascular elevado como prevención primaria y en pacientes con antecedente de evento cardiovascular se recomienda el uso de dosis altas de Atorvastatina (80 mg/día). Se puede reducir la dosis a 40 mg en caso de no tolerar o presentar efectos adversos.^{72,73} Como efectos adversos principalmente implica el sistema muscular (fatiga, dolor, rigidez, hipersensibilidad), en caso de que estos se manifiesten en el paciente de forma severa se suspenderá el tratamiento, considerar estudios complementarios (CPK, creatinina y mioglobulinuria) para descartar rhabdomiolisis (infrecuente).

El estudio "Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk" (FOURIER) utilizando el anticuerpo monoclonal que inhibe la PCSK9 (Evolocumab) en conjunto con estatinas en una población de edad de 62 ± 9 años con alto riesgo cardiovascular (antecedente de cardiopatía,

evento cerebral vascular de tipo isquémico, enfermedad arterial periférica), logro disminuir los rangos de C-LDL un 60 % (92 mg/dL a 30 mg/dL), como resultado logró disminuir el riesgo cardiovascular y la muerte a causa del mismo, con efectos adversos mínimos (reacción en área de aplicación). La manera de administración es subcutánea, con 1 dosis de 140 mg cada 15 días o una dosis mensual de 420 mg.⁷⁴ Se recomienda antes de iniciar la terapia con Evolocumab utilizar Ezetimibe (10 mg/d).^{75,76} Considerar ambas como alternativa para pacientes geriátricos con enfermedades cardiovasculares establecidas y como prevención secundaria en pacientes que padecen DM que no alcanzan metas con la terapia convencional.⁷⁷ El impedimento del uso de este anticuerpo es su alto costo-beneficio, logrando prevenir un infarto cardiaco y un evento

cerebral vascular por cada 1.6 millones de dólares y 4.9 millones de dólares respectivamente.⁷⁸

Ácido acetil salicílico

No se ha comprobado su efectividad como prevención primaria de eventos cardiovasculares en ancianos, se recomienda como prevención secundaria o en pacientes con riesgo cardiovascular a 10 años del 10 %, con una dosis de 75-325mg / día, vía oral en conjunto con un inhibidor de bomba de protones para disminuir el riesgo de sangrado de tubo digestivo.^{16,79}

Cabe resaltar que para el manejo de diabetes en el adulto mayor, aunque se tenga una misma meta, este se debe individualizar y de preferencia llevar en conjunto con un equipo multidisciplinario.

REFERENCIAS

1. Alegre-Díaz J, Herrington W, López-Cervantes M, et al. *Diabetes and Cause-Specific Mortality in Mexico City*. N Engl J Med. 2016;375(20):1961-1971.
2. Berkowitz SA, Krumme AA, Avorn J, et al. *Initial Choice of Oral Glucose-Lowering Medication for Diabetes Mellitus*. JAMA Intern Med. 2014;174(12):1955.
3. American Diabetes Association. *Costs of Diabetes in the U.S. in 2012*. Diabetes Care. 2013;36(4).
4. Ingelfinger JR, Jarcho JA. *Ingelfinger JR, Jarcho JA*. N Engl J Med. 2017;376(15):1473-1474.
5. Lecomte P. *Diabetes in the elderly: considerations for clinical practice*. Diabetes Metab. 2005;31:5S105-5S111.
6. INEGI. *Censo de Población y Vivienda 2010*. <http://www.beta.inegi.org.mx>. Visitado en Junio 2017.
7. Narayan KMV, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF. *Lifetime Risk for Diabetes Mellitus in the United States*. JAMA. 2003;290(14):1884.
8. Caballero AE. *Geriatría Y Gerontología Para El Médico Internista. 1a Edición*. Melgar, F., & Penny, E. E. 1a.; 2012:407-429.
9. Medina-Chavez JH, Días de León-González E, González-Gómez H, Barrentos-López E S-LF. *Guía de referencia rápida, diagnóstico y tratamiento de diabetes mellitus en el adulto mayor vulnerable*. Secr Salud, México CENETEC. 2013.
10. Bang H, Edwards AM, Bombback AS, et al. *A patient self-assessment diabetes screening score:: development, validation, and comparison to other diabetes risk assessment scores*. Ann Intern Med 2009;151(11): 775-783.
11. Shahraz S, Pittas AG, Kent DM, RA H, AG P, PL R. *Prediabetes Risk in Adult Americans According to a Risk Test*. JAMA Intern Med. 2016;176(12):1861.
12. American Diabetes Association. *Standards of Medical care in diabetes - 2017* J Clin Appl Res Educ. 2017;40(January):1-142.
13. Neumiller J, Setter S, Neumiller JJ, Setter SM. *Neumiller J, Setter S, Neumiller JJ, Setter SM*. Am J Geriatr Pharmacother. 2009;7:324-342.
14. American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus. *Guidelines Abstracted from the American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus: 2013 Update*. J AM Geriatr Soc. 2013;61(11):2020-2026.
15. Lipska KJ, Krumholz H, Soones T, et al. *Polyparmacy in the Aging Patient A Review of Glycemic Control in Older Adults With Type 2 Diabetes*. JAMA. 2016;315(10):1034.
16. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, et al. *European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary*. Diabetes Metab. 2011;37 Suppl 3:S27-38

17. Sinclair A.J., Abdelhafiz AH. MJ. *Diabetes in the Elderly*. Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. 8th ed. Totowa, NJ: Humana Press; 2017:747-756.
18. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. *Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype*. J Gerontol Med Sci Am. 2001;56(3):146-156. http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/gericuba/fenotipo_frailty.pdf. Accessed September 19, 2017.
19. Griebing TL. *Aging and Geriatric Urology*. Campbell-Walsh Urology. 11th ed. ; 2016:2083-2102.
20. Ensrud KE, A O, O J, et al. *Comparison of 2 Frailty Indexes for Prediction of Falls, Disability, Fractures, and Death in Older Women*. Arch Intern Med. 2008;168(4):382.
21. Blaum CS, Xue QL, Michelson E, Semba RD, Fried LP *The Association Between Obesity and the Frailty Syndrome in Older Women: The Women's Health and Aging Studies*. J Am Geriatr Soc. 2005;53(6):927-934.
22. Díaz de León-González E, Martínez-Beltrán JA, Genis-Zárate JH, Fuentes-Alexandro SA M-CJ. *Guía de referencia rápida, diagnóstico y tratamiento del síndrome de fragilidad*. CENETEC, Secr Salud. 2014. http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/479_GPC_SxndromeFragilidad/GRR_sindrome_de_fragilidad.pdf
23. Cobo A, Vázquez LA, Reviriego J, Rodríguez-Mañas L. *Impact of frailty in older patients with diabetes mellitus: An overview*. Endocrinol y Nutr. 2016;63(6):291-303.
24. Zenón TG, Alberto J, Guzmán L, et al. *Fármacos inapropiados en el anciano: una propuesta de clasificación*. Med Interna México Vol. 2005;21(3).
25. Baca-Zuñiga, J., Cordero-Guillen M., Cruz-Avelar A., Hernández-Manzano M. *GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA gpc PRESCRIPCIÓN FARMACOLÓGICA razonada para el adulto mayor Evidencias y recomendaciones* Catálogo maestro de guías de práctica clínica:IMSS-558-12. www.cenetec.salud.gob.mx. Visitada Julio 16, 2017.
26. Peron EP, Marcum ZA, Boyce R, Hanlon JT, Handler SM. *Year in Review: Medication Mishaps in the Elderly*. Year in Review: Medication Mishaps in the Elderly.
27. Santibáñez-Beltrán S, Villarreal-Ríos E, Galicia-Rodríguez L, Martínez-González L, Vargas-Daza ER, Ramos-López JM. *Economic cost of polypharmacy in the elderly in primary health care*. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(2):192-199.
28. Ligthelm RJ, Kaiser M, Vora J, Yale J-F. *Insulin Use in Elderly Adults: Risk of Hypoglycemia and Strategies for Care*. J Am Geriatr Soc. 2012;60(8):1564-1570.
29. Ramos LR, Tavares NUL, Bertoldi AD, et al. *Polypharmacy and Polymorbidity in Older Adults in Brazil: a public health challenge*. Rev Saude Publica. 2016;50(suppl 2):9s.
30. Bello-Chavolla O, Aguilar-Salinas C, Ávila-Funes J. *Geriatric Syndromes and Not Cardiovascular Risk Factors are Associated with Cognitive Impairment among Mexican Community-Dwelling Elderly with Type 2 Diabetes*. Rev Investig Clínica. 2017;69(3):166-172.
31. Matyka K, Evans M, Lomas J, Cranston I, Macdonald I, Amiel SA. *Altered Hierarchy of Protective Responses Against Severe Hypoglycemia in Normal Aging in Healthy Men* Diabetes Care. 1997;20(2):135-141.
32. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Selby J V *Hypoglycemic Episodes and Risk of Dementia in Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*. JAMA. 2009;301(15):1565.
33. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, et al. *Poor Cognitive Function and Risk of Severe Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial*. Diabetes Care 35:787-793, 2012
34. Méndez-Magaña, A., Orozco-Valerio, M., Celis, A., Baez-Baez, G., Dávalos-Gúzman J. *Tendencia de mortalidad por caídas en México, 1979-2010*. Rev Invest Clin. 2013;65(5):403-411.
35. Group TA to CCR in DS. *Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med. 2008;358(24):2545-2559.
36. Puar TH, Khoo JJ, Cho LW, et al. *Association Between Glycemic Control and Hip Fracture*. J Am Geriatr Soc. 2012;60(8):1493-1497.
37. Cigolle CT, Ha J, Min LC, et al. *The Epidemiologic Data on Falls, 1998-2010*. JAMA Intern Med. 2015;175(3):443.
38. California Healthcare FoundationAme C. *Guidelines for Improving the Care of the Older Person with Diabetes Mellitus*. J Am Geriatr Soc. 2003;51(5s):265-280.
39. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Schaper NC. *Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot*. Diabetes Metab Res Rev. 2008;24(S1):S181-S187.
40. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. *2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections*. Clin Infect Dis. 2012;54(12):132-173.

41. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MGM, Hofman A, Hoes AW, AG O. *Determinants of Peripheral Arterial Disease in the Elderly*. Arch Intern Med. 2000;160(19):2934.
42. Sinclair, A., Dunning, T., Colagiuri S. *Managing older people with type 2 diabetes Global Guideline*. Int Diabetes Fed. 2013.
43. American Diabetes Association. 11. *Older Adults*. Diabetes Care. 2017;40(suppl. 1):s99-104.
44. Sue Kirkman M, Jones Briscoe V, Clark N, et al. *Diabetes in Older Adults*. J Am Geriatr Soc. 2012;60(12):2342-2356.
45. Villareal DT, Aguirre L, Gurney AB, et al. *Aerobic or Resistance Exercise, or Both, in Dieting Obese Older Adults*. N Engl J Med. 2017;376(20):1943-1955.
46. CEDOC. *Situación de Las Personas Adultas Mayores En México*.; 2015. http://cedoc.inmujeres.gob.mx/documentos_download/101243_1.pdf. visitada Julio 23, 2017.
47. Roussel R, KC C, SV D, et al. *Metformin Use and Mortality Among Patients With Diabetes and Atherosclerosis* Arch Intern Med. 2010;170(21):1892-1899
48. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. *Diabetes in older adults: a consensus report*. J Am Geriatr Soc. 2012;60(12):2342-2356.
49. Kancherla V, Elliott JL, Patel BB, et al. *Long-term Metformin Therapy and Monitoring for Vitamin B12 Deficiency Among Older Veterans*. J Am Geriatr Soc. 2017;65(5):1061-1066.
50. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. *AACE/ACE Consensus Statement CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM – 2017 EXECUTIVE SUMMARY*. Endocr Pract. 2017;23(2).
51. Endocr Pract. 2017;23(2). *Association Between Vitamin B12 Levels and Mortality in Hospitalized Older Adults*. J Am Geriatr Soc. 2010;58(3):523-526.
52. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Kidney inter, Suppl. 2013;3(1):1-150.
53. Triplitt C. *Drug Interactions of Medications Commonly Used in Diabetes*. Pharm Updat Diabetes Spectr. 2006;19(4):202-211.
54. Dörks M, Allers K, Schmiemann G, Herget-Rosenthal S, Hoffmann F. *Dörks M, Allers K, Schmiemann G, Herget-Rosenthal S, Hoffmann F*. J Am Geriatr Soc. 2017;65(4):853-862.
55. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. Diabetes Care. 2015;38(1):140-149.
56. Ben-Ami H, Nagachandran P, Mendelson A, Edouette Y. *GLIBENCLAMIDE-INDUCED HYPOGLYCEMIC COMA IN 51 OLDER PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS*. J Am Geriatr Soc. 1999;47(5):631-633.
57. Perl S, Cook W, Wei C, Ohman P, Hirshberg B. *Effects of Glimepiride versus Saxagliptin on β -Cell Function and Hypoglycemia: A Post Hoc Analysis in Older Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin*. Clin Ther. 2016;38(12):2578-2588.
58. Powers, A., D'Alessio D. *Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de La Terapéutica (12a. Ed.) - Brunton, Laurence L. 12th ed.*; 2011.
59. Campbell-Scherer DL, Johnson JA. *Exenatide may improve maintenance of HbA1c targets, with less hypoglycaemia, but more early adverse effects when compared with low-dose glimepiride*. Evid Based Med. 2013;18(5):e42-e42
60. Garber AJ. *Long-Acting Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists*. Diabetes Care. 2011;34(Supplement 2).
61. Meneilly GS, Roy-Duval C, Alawi H, et al. *Lixisenatide Therapy in Older Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Their Current Antidiabetic Treatment: The GetGoal-O Randomized Trial*. Diabetes Care. 2017;40(4):485-493.
62. Calarco-Zaccari, E., Ramos-Váldez, C., de la Torre-Léon J. *Diabetes Mellitus Flores-Lozano F, Cabena-Gómez Á, Calarco-Zaccari E, eds. Endocrinología. 6th ed. MÉNDEZ EDITORES; 2012:415-496.*
63. Galindo-Campos M, Carrillo-Ocampo L, Cortázar-Benítez F, Aisa-Álvarez A, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. *Inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus: el control glucémico a través de la glucosuria*. Med Interna México Vol. 2013;29(4).
64. Sinclair AJ, Bode B, Harris S, et al. *Efficacy and Safety of Canagliflozin in Individuals Aged 75 and Older with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis*. J Am Geriatr Soc. 2016;64(3):543-552.

65. Research C for DE and. Drug Safety and Availability FDA Drug Safety Communication: FDA confirms increased risk of leg and foot amputations with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR). <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm557507.html>. Published 2017. visitado Julio 23, 2017.
66. Munshi MN, Slyne C, Segal AR, Saul N, Lyons C, Weinger K. Simplification of Insulin Regimen in Older Adults and Risk of Hypoglycemia. *JAMA Intern Med.* 2016;176(7):1023.
67. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1563-1574.
68. Miller ME, Byington RP, Goff vid C, et al. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545-2559.
69. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2008;371(9607):117-125.
70. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *JAMA.* 2016;316(19):1997.
71. Genest, J., Libby P. *Lipoprotein Disorders and Cardiovascular Disease* Mann DL, ed. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10th ed. ; 2015:980-1000.
72. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Circulation.* 2014;129(25 suppl 2).
73. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, et al. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial *JAMA.* 2005;294(19):2437.
74. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-1722.
75. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2387-2397.
76. Krumholz HM, MS B, MJ B, JC H, HM K. Treatment of Cholesterol in 2017. *JAMA.* 2017;66(15):1657-1668.
77. Cannon CP, Khan I, Klimchak AC, Reynolds MR, Sanchez RJ, Sasiela WJ. Simulation of Lipid-Lowering Therapy Intensification in a Population With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol.* 2017;2(1):56-65.
78. Hernandez I, MS S, RP G, AC K. Revisiting Outcomes-Based Pricing Propositions for the PCSK9 Inhibitor Evolocumab. *JAMA Intern Med.* 2017;177(9):1388.
79. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thiopyridines: A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(12):2533-2549.