



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**



FACULTAD DE QUÍMICA

**La nanotecnología como el futuro para el tratamiento de la
diabetes mellitus**

Tesis

**Para obtener el título de licenciado en Química Farmacéutica
Biológica (QFB)**

Presenta

**Hernández Aragón Marcos Tonatiuh
No. De cuenta: 314352802**

Asesor de tesis

Dra. Llera Rojas Viridiana Gisela

Ciudad de México 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Agradecimientos y dedicatorias

Quiero agradecer a mi mamá por ser un pilar fundamental en mi educación, por siempre apoyarme y darme ánimos cuando más lo necesite, por entenderme, comprenderme, por cuidarme, quererme y procurarme siempre.

Quiero agradecer a mi papá por siempre preocuparse por mi educación, por enseñarme cosas muy valiosas que me han ayudado en mi día a día, por hacerme fuerte, por enseñarme a siempre terminar las cosas, por enseñarme responsabilidad, por quererme y cuidarme. También le agradezco por siempre enseñarme lo que es correcto y lo que no.

Quiero agradecer a mi hermana Padme por ser un apoyo emocional y por recordarme siempre que soy capaz de cualquier cosa que me proponga, no importa lo difícil que esto pueda ser y por darme un propósito en la vida.

Quiero agradecer a mis amigos que hice en CCH Oriente (Sebas, Jordan, Cristian, Yisus, Sofi). Más que mis amigos los he llegado a considerar mis hermanos, siempre estuvieron cuando más los necesite, hemos pasado muchos momentos buenos y malos que solo han hecho más fuerte nuestro vínculo. Gracias por aceptarme tal y como soy, gracias por alegrarme los días y que a pesar de los años seguimos juntos.

Quiero agradecer a todos los amigos que hice a lo largo de la carrera (Karen Aguilar, Karen Macedo, Pau Zamora, Fernanda, Fernando, Mich, Brendita, Cesar, Pollo, etc) por alegrar mi estancia en la facultad, por apoyarme y ayudarme, por ser tan buenos conmigo y por todos los ratos de diversión y aprendizaje que tuvimos.

Quiero agradecer a todos los amigos que he hecho a lo largo de toda mi vida y que no me han dejado, es un alivio poder contar con su apoyo y cariño.

Quiero agradecer al Taekwondo y a la música las cuales son mis dos grandes pasiones, dos pasiones que me han enseñado el arte de la perseverancia, responsabilidad, esfuerzo y sobre todo, disciplina.

Quiero agradecer a la Dra. Viridiana Gisela Llera Rojas por su apoyo en la elaboración de este trabajo, por confiar en mi capacidad y animarme a seguir adelante con este proceso para finalizar un ciclo más en mi vida y quiero agradecerle por ser un gran ejemplo y una gran inspiración.



INDICE

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| 2 | Objetivos..... | 4 |
| 3 | Alcance..... | 4 |
| 4 | Marco Teórico | 6 |
| 4.1 | Fisiología del páncreas | 6 |
| 4.2 | Otras fisiopatologías del páncreas | 8 |
| 4.2.1 | Pancreatitis aguda..... | 8 |
| 4.2.2 | Pancreatitis crónicas..... | 8 |
| 4.2.3 | Insuficiencia pancreática | 9 |
| 4.2.4 | Carcinoma de páncreas..... | 9 |
| 4.3 | Insulina | 10 |
| 4.4 | Diabetes mellitus | 14 |
| 4.5 | Incidencia en el mundo y en México..... | 18 |
| 4.5.1 | Panorama mundial..... | 18 |
| 4.5.2 | Panorama en México | 23 |
| 4.6 | Tratamientos convencionales para la diabetes | 28 |
| 4.6.1 | Diabetes tipo I | 29 |
| 4.6.2 | Diabetes tipo II..... | 32 |
| 4.7 | Nanotecnología | 47 |
| 5 | Aplicaciones de la nanotecnología al tratamiento de la diabetes | 53 |
| 5.1 | Ventajas de la nanotecnología en la medicina | 53 |
| 5.1.1 | Diagnóstico (nanodiagnóstico)..... | 53 |
| 5.1.2 | Liberación controlada de fármacos..... | 55 |
| 5.1.3 | Nanomedicina regenerativa..... | 55 |
| 5.2 | Ventajas de la aplicación de la nanotecnología al tratamiento de la diabetes | 56 |
| 5.2.1 | Fármacos de liberación controlada | 56 |
| 5.3 | Tipos de nanopartículas | 62 |
| 5.4 | Métodos de caracterización de nanopartículas | 64 |
| 5.5 | Sistemas nanotecnológicos aplicados al tx de diabetes | 69 |
| 5.5.1 | Ejemplos de la aplicación de nanotecnología en medicamentos utilizados para el tratamiento de la diabetes | 72 |



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**



| | | |
|---|--------------------|----|
| 6 | Conclusiones..... | 83 |
| 7 | Perspectivas | 84 |
| 8 | Referencias | 86 |



1 INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad crónica degenerativa con alta prevalencia en el mundo y en México, la cual afecta de gran manera la vida de las personas que la padecen. A nivel mundial es una enfermedad de importancia, según la décima edición del atlas de la IDF (International Diabetes Federation), el 10.5% de la población mundial tiene diabetes, con mayor prevalencia en países desarrollados, además, con un mayor número de pacientes en zonas urbanas a comparación de las rurales. México es uno de los 10 países con mayor número de personas con diabetes en el mundo y es una de las tres principales causas de muerte en el país, esto convierte esta enfermedad en un grave problema de salud pública (International Diabetes Federation, 2021).

La diabetes provoca que los niveles de glucosa en la sangre estén muy altos. Esto se debe a la pérdida total o parcial de la secreción de insulina por parte de las células β del páncreas al organismo. Las células β son un grupo de células especializadas que se encuentran en el páncreas endocrino. La función endocrina del páncreas es desempeñada por los islotes pancreáticos de Langerhans. Estas glándulas endocrinas secretan hormonas directamente al torrente sanguíneo y están constituidas por tres tipos de células principales (α , β y δ), las células β secretan insulina, las α liberan glucagón y las δ producen somatostatina. La hormona de interés para este trabajo es la insulina, ya que, niveles bajos de dicha hormona explican las causas de esta fisiopatología del páncreas. La insulina es una hormona que ayuda a que la glucosa entre a las células para suministrarles energía y está relacionada con la regulación de los niveles de glucosa en sangre. La diabetes está



dividida en dos tipos; diabetes tipo I que se caracteriza cuando las células beta del páncreas no producen insulina debido a que una reacción del sistema inmunitario del cuerpo ataca a estas células; y la diabetes tipo II que se caracteriza por la pérdida que tiene el páncreas de la secreción de insulina en respuesta a los alimentos ingeridos (International Diabetes Federation, 2019).

A lo largo del tiempo se ha logrado controlar este padecimiento con la ayuda de diferentes fármacos y otras terapias, esto a su vez ha tenido como consecuencia mejorar la expectativa de vida de las personas que padecen la enfermedad a pesar de que aún no existe una cura conocida. Entre los tratamientos que existen en la diabetes hay una gran gama de fármacos divididos según su mecanismo de acción, el inconveniente de estos fármacos es que pueden llegar a provocar una hipoglucemia severa, su administración puede ser incómoda, difícil transporte y conservación, se tiene que seguir un régimen de dosificación muy estricto, algunos no pueden ser administrados a pacientes con deficiencia renal o simplemente tienen un alto costo económico. Por estas razones los pacientes con esta enfermedad terminan abandonando el tratamiento o no lo siguen adecuadamente, provocando que el padecimiento no esté bien controlado y se agrave la salud de la persona (Bruton Laurence, 2006).

La prevalencia de esta enfermedad en nuestro país es tan grande que se ha convertido en una de las principales causas de muerte y una de las enfermedades con mayor prevalencia en México, siendo incluso uno de los países con mayor índice de diabetes infantil en el mundo. Por estas razones se han buscado muchas alternativas para su tratamiento y es por eso por lo que últimamente se ha optado por fármacos de liberación controlada a través de la aplicación de la nanotecnología.



En este trabajo se mostrará el impacto que ha tenido la diabetes en la salud pública del país, empezando por la prevalencia y la alta mortalidad que tiene; también, los tratamientos más utilizados que existen actualmente para el control de esta enfermedad y para finalizar se expondrán dos propuestas de tratamiento de formulaciones de fármacos utilizando la nanotecnología y la liberación controlada.



2 Objetivos

Generales:

- Presentar los avances de la nanotecnología en el desarrollo de medicamentos para el tratamiento de diabetes.
- Conocer los tratamientos que existen con nanotecnología para la diabetes, el tipo de nanopartículas utilizadas, método de fabricación, eficiencia, etc; también, conocer cuáles pueden ser las ventajas y desventajas de este sistema.

Particulares:

- Describir a la diabetes como un problema de salud pública en México
- Mencionar las opciones farmacológicas disponibles para el tratamiento de la diabetes en México.
- Explicar las características principales de los sistemas nanotecnológicos.
- Enlistar las principales aplicaciones de la nanotecnología al tratamiento de la diabetes.

3 Alcance

Este trabajo es una investigación documental aplicada a la revisión de fuentes bibliográficas, documentos oficiales de la secretaria de salud pública de México, de la IDF y datos del INEGI, para conocer el impacto que tiene la diabetes en el mundo y en México, además, dar conocer sus causas, prevalencia y tratamientos utilizados actualmente para la enfermedad. Para la investigación de los tratamientos con nanotecnología se revisaron artículos de investigación de



no más de 10 años para así tener una investigación sólida y clara de los avances realizados, utilizando las palabras clave “Nanotechnology”, “diabetes”, “drug delivery”, “controlled release”; en páginas como PubMed, SienceDirect o Scopus.

- El alcance inicial este trabajo es conocer la fisiología del páncreas y como este se daña para dar origen a la diabetes, además, conocer las causas, síntomas y tratamientos que existen para controlar la enfermedad. También conocer el impacto que tiene esta enfermedad en el mundo y en México, y para finalizar, conocer un poco del uso de la nanotecnología en la medicina.

4 Marco Teórico

4.1 Fisiología del páncreas

La diabetes Mellitus es una enfermedad crónico-degenerativa del páncreas, la cual se caracteriza de una pérdida parcial o total de la producción y liberación de insulina. Para poder entender esta enfermedad es necesario entender la fisiología y el funcionamiento del páncreas, de esta manera, se podrá entender el comportamiento de sus fisiopatologías.

El páncreas (Figura 1) es un órgano glandular del sistema digestivo y del sistema endocrino.

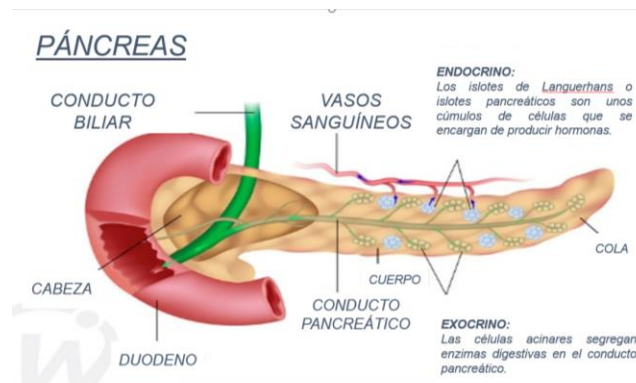


Figura 1. Partes del Páncreas, imagen extraída de: Tuñón Dolores María (webconsultas, 2023).

Está localizado cerca del intestino delgado y está dividido en dos: páncreas endocrino y páncreas exocrino. La parte exocrina del páncreas constituye la parte más importante del páncreas, esto de manera cuantitativa. La porción endocrina tiene como función la segregación de hormonas al torrente sanguíneo, entre las que se encuentran: insulina, glucagón, polipéptido pancreático y somatostatina.

La porción exocrina tiene la función de segregar jugo pancreático al duodeno a través del conducto pancreático, el cual contiene bicarbonato, neutralizando los ácidos que entran en el duodeno provenientes del estómago, así como enzimas digestivas para la degradación de los alimentos.

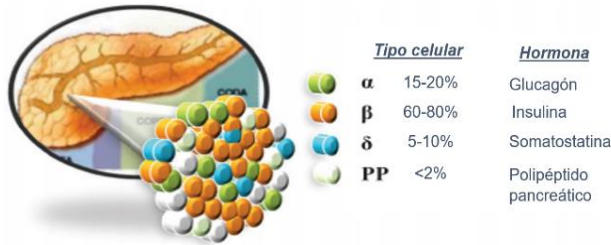


Figura 2. Composición de islotes de Langerhans, imagen extraída de: Rojano Jaira (2016).

La función endocrina del páncreas es desempeñada por los islotes pancreáticos de Langerhans (Figura 2).

Estas glándulas endocrinas secretan hormonas directamente al torrente

sanguíneo y están constituidas por tres tipos de células principales (α , β y δ), las células β secretan insulina, las α liberan glucagón y las δ producen somatostatina. Estas hormonas son cruciales en la regulación del metabolismo de la glucosa y en las funciones gastrointestinales. Los islotes constituyen del 5- 20% de la masa celular del páncreas. Las porciones las cuales se encuentran las células dentro de los islotes son las siguientes:

- Células β : Es el 70% de las células de los islotes.
- Células α : Es el 25% de las células de los islotes.
- Células δ : Es el 5% de las células de los islotes.

Para el tema a desarrollar, las células que más nos importan son las denominadas células β , ya que estas son las encargadas de la producción y liberación de la insulina al torrente sanguíneo. Esta hormona es la encargada de regular la cantidad de glucosa que circula por la sangre. La falla sistémica de las células β son las que dan origen al padecimiento llamado “Diabetes mellitus”, una enfermedad crónica



degenerativa caracterizada por la resistencia o ausencia (dependiendo del tipo de diabetes) de insulina en el organismo, esto provocando algo llamado hiperglucemia, es decir, un exceso de glucosa en la sangre.

4.2 Otras fisiopatologías del páncreas

El páncreas es el órgano encargado de la liberación de la insulina al torrente sanguíneo, por lo que la diabetes mellitus es considerada una fisiopatología del páncreas, sin embargo, el páncreas puede sufrir de otras fisiopatologías que ponen en riesgo la salud y el bienestar de las personas, las cuales son importantes mencionar.

4.2.1 Pancreatitis aguda

La pancreatitis aguda es un síndrome clínico que se produce por inflamación y la auto digestión destructiva del páncreas y los tejidos peripancreáticos. La pancreatitis aguda es causante de dolor agudo en la parte alta del abdomen, náuseas, vómito y fiebre.

4.2.2 Pancreatitis crónicas

La principal diferencia entre la pancreatitis crónica y la aguda es que la crónica es un trastorno con recaídas, es decir, se mantiene un periodo de tiempo prolongado causando dolor intenso de abdomen, insuficiencia pancreática exocrina y endocrina, anormalidades graves de conducto, y calcificaciones pancreáticas. En la pancreatitis crónica hay inflamación crónica del parénquima, que causa destrucción progresiva de los ácinos (células secretoras), estenosis y dilatación de los conductos pancreáticos, y



fibrosis. Finalmente, hay deterioro de la función exocrina y en los casos más graves hay pérdida de la función endocrina.

4.2.3 Insuficiencia pancreática

La insuficiencia pancreática es un síndrome que afecta la parte exocrina del páncreas. Provoca mala digestión, esto es causado por trastornos que interfieren con la actividad enzimas del páncreas. Dado que la lipasa pancreática es esencial para la digestión de grasas, su falta conduce a esteatorrea (heces grasosas, voluminosas, de color claro). Por otra parte, aunque la amilasa y la tripsina pancreáticas son importantes para la digestión de carbohidratos y proteínas, otras enzimas en los jugos gástrico e intestinal pueden compensar su pérdida.

4.2.4 Carcinoma de páncreas

El carcinoma pancreático se ha convertido en la cuarta causa principal de muerte relacionada con cáncer en EUA, con una incidencia y mortalidad anuales que se aproximan a 40000 casos. El retraso del diagnóstico, la resistencia relativa a la quimioterapia y radioterapia, y la agresividad biológica intrínseca manifestada por enfermedad metastásica temprana, contribuyen al mal pronóstico relacionado con el adenocarcinoma pancreático. La población más afectada por el cáncer pancreático por lo general son adultos mayores de 50 años, su incidencia se va incrementando con la edad; teniendo la mayoría de los pacientes se diagnosticados entre los 60 y 80 años. Es un poco más frecuente en varones que en mujeres. Series de



autopsias documentan que el cáncer pancreático se ha identificado hasta en 2% de los individuos en quienes se practica un examen post mortem.

Entre los factores de riesgo que provocan cáncer pancreático, el tabaquismo es uno de los factores más importantes, esto explica una cuarta parte de los casos diagnosticados. Al parecer, la asociación entre tabaquismo y cáncer pancreático se relaciona con los compuestos N-nitrosos presentes en el humo del cigarrillo.

Todas las fisiopatologías antes mencionadas pertenecen a la parte exocrina del páncreas. Dichas enfermedades son muy importantes, ya que estas pueden llegar a afectar la parte endocrina, esto debido al estrés que provocan en el órgano haciendo que se dañe en su totalidad. Al ser afectada la parte endocrina, puede promover la destrucción de las células β del páncreas provocando de esta manera diabetes mellitus. Esto quiere decir que cualquier afectación que estrese o dañe el páncreas, sin importar si es la zona exocrina o endocrina, puede ser una de las causas para desarrollar diabetes mellitus.

4.3 Insulina

La insulina es una hormona excretada por el páncreas endocrino por medio de las células β . Esta hormona es de extrema importancia ya que la ausencia o la disminución de la concentración liberada al torrente sanguíneo puede dar lugar a la fisiopatología de la diabetes mellitus.

La insulina fue la primera hormona polipeptídica cuya estructura y secuencia de aminoácidos fue conocida, esto a mediados de la década de 1950. Esta hormona

inicialmente fue identificada como un factor pancreático cuya función era reducir la hiperglucemia en humanos.

Estructuralmente es una proteína globular pequeña que contiene dos cadenas polipeptídicas: A (21 aminoácidos) y B (30 aminoácidos), unidas por dos puentes disulfuro que conectan A7-B7 y A20-B19. Un tercer puente disulfuro conecta los residuos 6 y 11 de la cadena A (Figura 3, imagen

extraída de: Fernández-Tresguerres et al, 2005).

La hormona contiene una alta proporción de residuos hidrofóbicos y se asocia fácilmente formando dímeros mediante la formación de puentes de hidrógeno entre los extremos C terminal de la cadena B. Estas interacciones pueden tener cierta importancia clínica, ya que los

monómeros y dímeros difunden fácilmente en la sangre, mientras que los hexámeros lo hacen mucho más lentamente. Esto ha sido importante al diseñar análogos sintéticos de la hormona, ya que pequeñas alteraciones en la secuencia

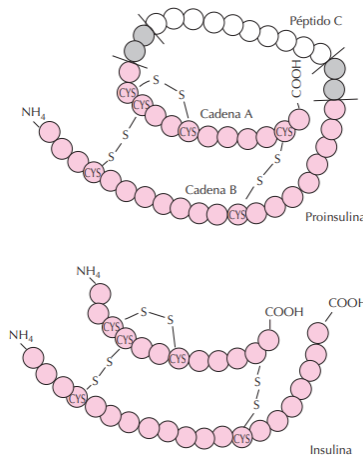
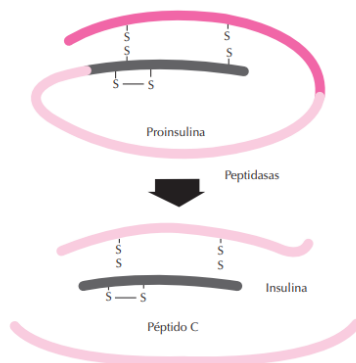


Figura 3. Composición de la insulina y proinsulina

de aminoácidos pueden cambiar esta propiedad de asociarse en polímeros. (Fernández, 2005)



La insulina se sintetiza como una preprohormona grande que tiene una secuencia líder o péptido señal que parece ser responsable del transporte a las membranas del retículo endoplásmico, donde este

péptido señal es hidrolizado por una peptidasa y se forma la proinsulina. Ésta es una cadena polipeptídica

Figura 4. Procesamiento de la proinsulina a cantidades equimolares de insulina y péptido C.



con tres puentes disulfuro y con dos zonas específicas de hidrólisis que consisten en un doblete de aminoácidos básicos Lys-Arg y Arg-Arg. La hidrólisis de la proinsulina a estos niveles conduce a la formación de las dos cadenas de insulina (Figura 3). Además, se forman cantidades equimolares de péptido C (Figura 4, imagen extraída de: Fernández-Tresguerres et al, 2005). Los puentes disulfuro no son afectados por el procesamiento. La conversión de proinsulina en insulina y péptido C puede transcurrir en varios pasos e implica la actuación de las proconvertasas PC 1/3 y PC2. La PC1/3 actúa preferentemente sobre el extremo C terminal de la cadena B rompiendo su unión con el péptido C, mientras que PC2 actúa rompiendo la unión entre el extremo C terminal del péptido C y la cadena A. (Fernández, 2005)

La secreción de insulina está controlada por una diversa serie de neurotransmisores, de algunas hormonas gastrointestinales y nutricionales, la presencia de glucosa en el torrente sanguíneo es la principal señal que regula la liberación de insulina en el cuerpo. En la tabla 1 (Extraída de: Fernández-Tresguerres et al, 2005) están enlistadas algunos estimulantes o inhibidores de su liberación:

| Tabla 1. Factores que afectan la liberación de insulina | |
|--|---|
| Estimulantes | Inhibidores |
| <ul style="list-style-type: none">• Hiperglucemia• Aminoácidos• Ácidos grasos• Hormonas gastrointestinales• Acetilcolina | <ul style="list-style-type: none">• Hipoglucemia• Somatostatina• Norepinefrina• Epinefrina |



Para ejercer sus acciones debe unirse a un receptor de membrana en las células diana, lo que conduce a la generación de segundos mensajeros. Como muchos otros receptores, el receptor de insulina se encuentra en la membrana plasmática y está constituido por dos subunidades α y dos subunidades β unidas por puentes disulfuro. Las subunidades α son completamente extracelulares, y en ellas reside la zona de unión de la insulina, mientras que las subunidades β atraviesan la membrana plasmática, con su extremo C terminal en el interior de la célula. En esta región C terminal hay una actividad quinasa que se estimula por la unión de la insulina a la zona extracelular del receptor. La unión de la insulina al receptor induce cambios conformacionales y autofosforilaciones de residuos de tirosina (Tyr) localizados en la región citoplásmica del receptor; esto da como resultado la activación de una actividad Tyr-quinasa que puede fosforilar residuos de Tyr en el citoplasma de las células diana, transmitiendo así la señal al interior de la célula. El resultado neto de estas fosforilaciones incluye una serie de efectos metabólicos a corto plazo. Sobre el metabolismo de los hidratos de carbono estimula la captación y utilización intracelular de glucosa. En la glucólisis induce un aumento de los enzimas clave de la vía: glucoquinasa (GK), fosfofructoquinasa (PFK) y piruvato quinasa (PK). Sobre la glucoquinasa, estimula su inducción a nivel genético; sobre la fosfofructoquinasa, la insulina, a través de la activación de una fosfatasa específica, favorece el aumento de los niveles del efector positiva fructosa 2,6 bifosfato. La piruvato-quinasa es fuertemente activada por la fructosa 1,6 bifosfato; así, su regulación está ligada a la de la fosfofructoquinasa y, por tanto, las situaciones que favorecen un flujo mayor a través de la fosfofructoquinasa activan a la piruvato-quinasa. Además, en el hígado, la enzima hepática está sujeta a una



modulación covalente, siendo activa la forma desfosforilada, que se favorece por la correspondiente fosfatasa específica que es activada por insulina.

En el hígado y el músculo, la glucosa-6-P puede isomerizarse a glucosa-1-P e incorporarse al glucógeno por acción de la glucógeno sintetasa, que también es activada por insulina, que favorece la forma desfosforilada de la enzima.

La acción neta de la insulina es disminuir los niveles de glucosa en sangre.

(Fernández, 2005).

4.4 Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es una enfermedad crónico-degenerativa caracterizada por un aumento en la concentración de glucosa en sangre, esto provoca algo llamado hiperglucemia. Tener demasiada glucosa en la sangre durante largos periodos de tiempo puede causar problemas de salud graves si no se trata. La hiperglucemia puede dañar los vasos sanguíneos que llevan sangre a órganos vitales, lo que puede incrementar el riesgo de enfermedades de corazón, accidentes cerebrovasculares, enfermedades renales, problemas en la vista y problemas neurológicos. Los síntomas iniciales que se presentan en una hiperglucemia son: aumento en la micción, aumento en la sed, visión borrosa, dolor de cabeza y fatiga. A medida que la hiperglucemia prevalezca, los síntomas son: aliento con olor a frutas, náuseas y vómitos, falta de aire, resequedad en la boca, debilidad, desorientación, dolor abdominal y coma. Es importante mencionar que en algunas personas estos síntomas no se presentan, aun teniendo una hiperglucemia fuerte durante inclusive años, por eso es importante hacerse exámenes sanguíneos anualmente para descartar cualquier fisiopatología, entre ellas la diabetes.



Sin embargo, la hiperglucemia puede deberse a muchos factores y no por el hecho de tener un aumento en la concentración de glucosa se tiene diabetes, ya que, el aumento a la glucemia del cuerpo también puede deberse a ingerir endulzantes artificiales, el estrés, el dolor, falta de sueño, deshidratación, etc.

Para determinar que el paciente tiene diabetes no solo se debe determinar el nivel de glucosa en sangre, también se debe de checar la función endocrina del páncreas, es decir, que haya cambios en la liberación de insulina de las células β del páncreas. Sabiendo esto, existen dos tipos de diabetes: tipo I y tipo II. La diabetes tipo I es considerada una enfermedad autoinmune, es decir, es una enfermedad donde las células beta son destruidas por el propio sistema inmune y esto provoca que la liberación de insulina al torrente sanguíneo sea cero, no hay producción ni liberación de la hormona, además se cree que la diabetes tipo I es hereditaria. La diabetes tipo II, que se caracteriza por la pérdida progresiva de la función de las células beta y por la aparición de resistencia a la acción de la insulina en los tejidos, es decir, en este tipo de diabetes si hay liberación de insulina, pero la liberación es muy poca, y va disminuyendo progresivamente mientras más vaya avanzando la patología, o los tejidos no responden a la hormona. En cualquier caso, la pérdida de funcionalidad o la destrucción de las células beta es una característica que define a la diabetes. Aunque se desconoce la causa exacta de la diabetes tipo I, los factores que pueden indicar un mayor riesgo incluyen los siguientes:

- **Antecedentes familiares.** El riesgo aumenta si el padre, madre o algún familiar cercano tiene diabetes tipo I.



- **Factores ambientales.** Circunstancias como la exposición a una enfermedad viral probablemente tienen alguna relación con la diabetes tipo I.
- **La presencia de células del sistema inmunitario que causan daños (autoanticuerpos).** Algunas veces, los familiares de personas con diabetes tipo I se someten a una prueba de detección de autoanticuerpos de la diabetes. Si tienes estos autoanticuerpos, tienes mayor riesgo de padecer diabetes tipo I. Pero no todas las personas que tienen estos autoanticuerpos padecen diabetes.
- **Ubicación geográfica.** Ciertos países, como Finlandia y Suecia, presentan índices más altos de diabetes tipo I.

Los investigadores no están completamente seguros de la razón por la que algunas personas manifiestan prediabetes y diabetes tipo II y otras no. Sin embargo, es evidente que ciertos factores incrementan el riesgo, como, por ejemplo:

- **Peso.** Mientras se tenga más tejido graso, las células serán más resistentes a la insulina.
- **Inactividad.** La poca o nula actividad física va a generar un mayor riesgo. La actividad física ayuda a controlar el peso, utilizar la glucosa como energía y hacer que las células sean más sensibles a la insulina.
- **Antecedentes familiares.** El riesgo se incrementa si algún familiar cercano sufre de diabetes tipo II.



- **Raza o grupo étnico.** Aún no está clara la razón del por qué, pero se ha visto que las personas con ciertos orígenes (afrodescendientes, hispanas, indígenas, estadounidenses y asiático-americanas) corren un riesgo mayor de contraer diabetes.
- **Edad.** El riesgo aumenta con la edad. Esto puede deberse a la disminución de la actividad física, a la pérdida de masa muscular y el aumento de peso a medida que se envejece. Pero la diabetes tipo II también está aumentando entre los niños, los adolescentes y los adultos jóvenes.
- **Diabetes gestacional.** Si se llega a desarrollar diabetes gestacional en el embarazo, se aumenta el riesgo de desarrollar prediabetes y diabetes tipo II.
- **Síndrome de ovario poliquístico.** Para las mujeres, el síndrome de ovario poliquístico (un trastorno frecuente caracterizado por períodos menstruales irregulares, crecimiento excesivo de vello y obesidad) aumenta el riesgo de desarrollar diabetes.
- **Presión arterial alta.** Una presión arterial de más de 140/90 milímetros de mercurio (mm Hg) implica un alto riesgo de desarrollar diabetes tipo II.
- **Niveles anormales de colesterol y de triglicéridos.** Al tener niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad o de colesterol "bueno", el riesgo de desarrollar diabetes tipo II será mayor. Lo triglicéridos son otro tipo



de grasas que se transportan en la sangre. Las personas con niveles altos de triglicéridos afrontan un riesgo elevado de padecer diabetes tipo II.

Es importante mencionar que otras causas que pueden llegar a provocar diabetes mellitus en las personas, son las fisiopatologías del páncreas exocrino o algún otro factor externo que provoque un estrés constante al páncreas y este pueda llegar a dañar la parte endocrina del páncreas, provocando así diabetes mellitus.

4.5 Incidencia en el mundo y en México

4.5.1 Panorama mundial

La diabetes es una enfermedad cuya prevalencia es preocupante a nivel mundial. Se ha convertido en un problema de salud pública, ya que, año tras año se confirman miles de nuevos casos de diabetes en el mundo, sobre todo en personas que rondan entre los 50 a los 79 años, siendo pacientes de estas edades donde se concentra la mayor prevalencia de esta enfermedad.

Para el año 2021 la población mundial era de 7.9 mil millones de personas y la población de personas entre los 20-79 años era de 5.1 mil millones de personas, de esta población el 10.5% tienen diabetes diagnosticada, esto equivale a 536.6 millones de personas y en el año murieron 6.7 millones de personas a causa de esta enfermedad. Es alarmante el grave problema de salud pública que representa, ya que, no solo se cobra la vida de millones de personas por año, sino que, también tiene un gran costo económico el tratamiento de esta patología. En el año 2021 se



estima que el gasto para el tratamiento de la diabetes a nivel mundial fue de 966 mil millones de dólares.

Estas cifras para el año 2021 son alarmantes, pero según el Atlas de la IDF 10° edición, para el año 2045 la cantidad de personas con diabetes diagnosticada podría escalar a 783.2 millones de personas y eso aumentaría en un gasto de más de 1000 millones de dólares en tratamientos.

Como se puede ver el presente panorama mundial, así como el panorama futuro no es muy alentador, a eso sumado que millones de personas no tienen una alimentación adecuada y tampoco una buena actividad física, conductas importantes para la prevención de la diabetes, y a que las personas con diabetes diagnosticada no se apegan adecuadamente a los tratamientos que existen actualmente, las cifras podrían ser mucho peores que los cálculos estimados para el año 2030.

“Los cálculos de la diabetes para 2021 muestran una prevalencia de la diabetes en continuo aumento, según la edad. Se prevén tendencias similares para años futuros. La prevalencia es menor entre los adultos de entre 20 y 24 años (2.2%). Se estima que entre los adultos de entre 75 y 79 años la prevalencia de la diabetes es del 24.0% en 2021, y se pronostica que aumente al 20,4%.” (*Atlas de la diabetes de la DIF, 2021*).

Según menciona el atlas de la diabetes de la DIF del año 2021, la prevalencia calculada de diabetes en mujeres de entre 20 y 79 años es un poco menor que en varones. En 2021, unos 17,7 millones más de varones que mujeres viven con diabetes.

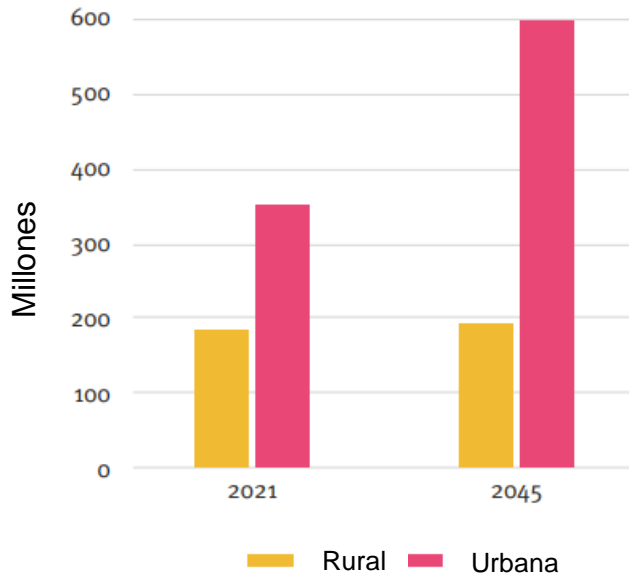


Tabla 2: Top 10 de países del número de adultos (20-79 años) con diabetes en el año 2021 y panorama para el año 2045

| 2021 | | | 2045 | |
|------|------------|---|------------|---|
| Rank | País | No. De personas con diabetes (millones) | País | No. De personas con diabetes (millones) |
| 1 | China | 140.9 | China | 174.4 |
| 2 | India | 74.2 | India | 124.9 |
| 3 | Pakistán | 33.0 | Pakistán | 62.2 |
| 4 | EUA | 32.2 | EUA | 36.3 |
| 5 | Indonesia | 19.5 | Indonesia | 28.6 |
| 6 | Brasil | 15.7 | Brasil | 23.2 |
| 7 | México | 14.1 | Bangladesh | 22.3 |
| 8 | Bangladesh | 13.1 | México | 21.2 |
| 9 | Japón | 11.0 | Egipto | 20.0 |
| 10 | Egipto | 10.9 | Turquía | 13.4 |



Como se puede observar en la tabla 2, dónde se encuentran los 10 países con más casos de diabetes diagnosticada en el mundo, los países que concentran el mayor



número de pacientes son en países desarrollados o en vías de desarrollo. Así mismo, los pacientes con diabetes diagnosticada se concentran principalmente en zonas urbanas, a diferencia de las zonas rurales dónde la prevalencia

Figura 5: Prevalencia de diabetes en adultos (20–79 años) que viven en zonas urbanas y rurales en 2021 y 2045

de la diabetes es menor, inclusive, se espera que para el año 2045 la cantidad de personas con diabetes en zonas urbanas se dispare al alza, a diferencia de las zonas rurales donde el cambio es casi nulo. Esto podría deberse a diferentes factores, como podría ser que en las zonas urbanas hay mayor número de personas, la alimentación en zonas urbanas tiende a ser mala, en las zonas rurales la gente está acostumbrada a estar en constante movimiento y con trabajos que exigen una buena condición física o simplemente porque los recursos médicos en las zonas rurales son escasos y muchas veces no se puede hacer un diagnóstico adecuado en esas zonas, y más si son zonas marginadas.

Hasta ahora los datos presentados son únicamente de diabetes tipo II en adultos de 20 – 79 años. En el caso de la diabetes tipo I, los datos son un poco más difíciles recaudar, debido a la naturaleza de este tipo de diabetes, ya que, se cree que este



tipo de diabetes tiene un carácter hereditario. Esto se cree debido a que la diabetes tipo I también es conocida como diabetes juvenil, y como se ha visto, todos los datos recaudados son principalmente de adultos, debido a lo poco común que es encontrar a un niño con esta patología, esto ha provocado que los datos de diabetes en niños y de diabetes tipo I sean casi inexistentes, o bien, que haya niños sin un diagnóstico. Otra de las razones por las cuales no hay datos de diabetes tipo I es porque se mezclan con los datos de la diabetes tipo II, esto se debe a que para poder diagnosticar diabetes es necesario medir la concentración de glucosa en sangre, así como de insulina, y en ambos tipos de diabetes los síntomas son muy similares, se da por hecho que la persona padece de diabetes tipo II, al ser está más común que la diabetes tipo I y simplemente se inicia con el tratamiento.

La incidencia de diabetes en niños y adolescentes, aunque sea menor, también es preocupante, se ha observado que año con año el número de casos de diabetes en jóvenes ha ido en aumento.

Según el atlas de la federación internacional de la diabetes, novena edición, la cantidad de niños y adolescente con diabetes aumenta todos los años. En las poblaciones de origen europeo, casi todos los niños y adolescentes con diabetes tienen diabetes tipo I, pero en otras poblaciones (p. ej., Japón) es más común la diabetes tipo II que la de tipo I en este grupo de edad. Se calcula que la incidencia de la diabetes tipo I entre niños y adolescentes, en particular en menores de 15 años, aumenta en muchos países. Se calcula que el aumento anual general está cercano al 3% con fuertes indicadores de las diferencias geográficas.

En total, se calcula que 1.110.100 de niños y adolescentes menores de 20 años tienen diabetes tipo I a nivel mundial. Se calcula que alrededor de 98.200 niños y



adolescentes menores de 15 años reciben anualmente el diagnóstico de diabetes tipo I y este número aumenta a 128.900 cuando el margen de edad se extiende a menos de 20 años. Existen datos indicativos de que la diabetes tipo II en niños y adolescentes aumenta en algunos países. Sin embargo, son escasos los datos fiables. Al igual que con la diabetes tipo I, muchos niños y adolescentes con diabetes tipo II corren el riesgo de sufrir complicaciones en los primeros años de la edad adulta, lo que tiene un impacto significativo en el individuo, la familia y la sociedad. Con el aumento de los niveles de obesidad e inactividad física entre los niños y adolescentes en muchos países, la diabetes tipo II en la infancia y la adolescencia podría convertirse en un problema de salud pública global con consecuencias adversas y graves para la salud. Se necesita con urgencia más información sobre este aspecto del aumento de la prevalencia de la diabetes. (*Atlas de la diabetes de la DIF, 2019*).

4.5.2 Panorama en México

Como se sabe, la diabetes mellitus es un problema de salud muy fuerte en México, siendo así que ocupamos el séptimo lugar de los países con más casos de diabetes diagnosticados, como se observa en la tabla 2.

Según estadísticas de la secretaria de salud, del 100 % de los casos de diabetes diagnosticados en el cuarto trimestre del año 2021, el 52.2% (n=11,243) de los casos correspondió al sexo masculino y el 47.7% (n=10,295) al femenino y los grupos de edades más afectados por la diabetes son el grupo de edad de 55 a 59 años para ambos sexos (Fig. 6).



El porcentaje más alto de casos de diabetes registrados en el cuarto trimestre del año 2021 se concentran entre las edades de 45 – 75 años, edades con un alto riesgo de padecer diabetes y más si el paciente tiene antecedentes familiares de incidencia a la diabetes.

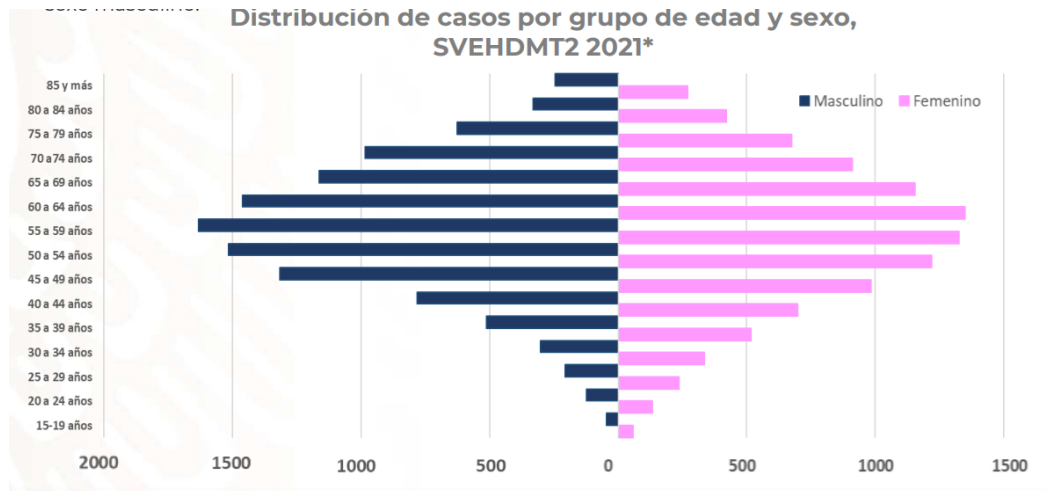


Figura 6: Distribución de casos diagnosticados por grupo de edad y sexo, imagen extraída de secretaria de salud (2021).

Del 100% de los pacientes que fueron diagnosticados con diabetes se encontró que un 46.61% tienen antecedentes con padres que padecen o padecieron diabetes mellitus y el 26.12% tienen hermanos con dicha patología. El porcentaje restante se divide entre los hijos y otros familiares. Esto demuestra que hay un mayor riesgo de padecer diabetes mellitus cuando familiares de primer grado tienen la patología, sobre todo cuando se trata de los padres, esto demuestra una susceptibilidad mayor de padecer diabetes (Figura 7).

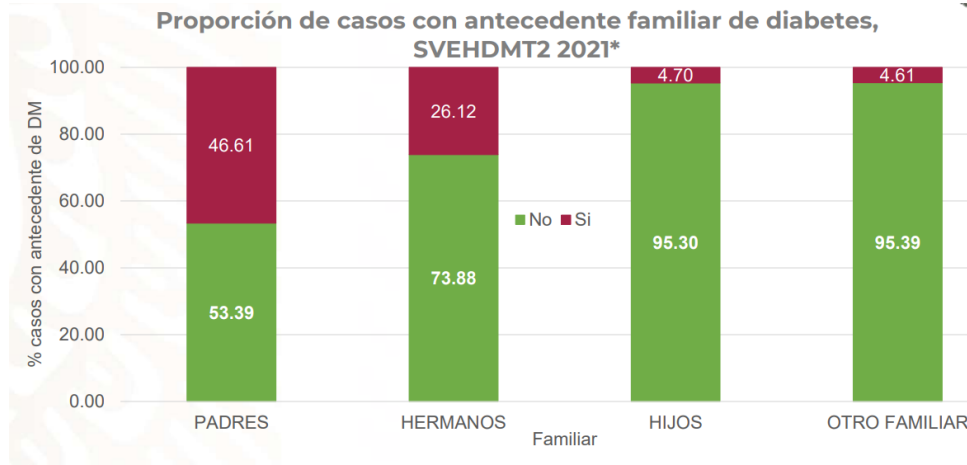


Figura 7: Antecedentes familiares de pacientes con diabetes mellitus, imagen extraída de secretaria de salud (2021).

Este es un conteo total de casos de diabetes mellitus tipo II, mientras que de la diabetes tipo I son casi inexistentes los datos, esta al ser muy poco detectada o se mezclan con los datos de la diabetes tipo II. Esto, como ya se mencionó, se debe a que la diabetes tipo I tiene un carácter auto inmune y los investigadores creen que este tipo de diabetes tiene que ver más con los genes, es decir, es hereditaria. Siendo así que a nivel mundial se estima que del 100% de las personas diagnosticadas con diabetes tipo I es de apenas del 5 al 7%, y aquí en México es aproximadamente del 1%.

A continuación muestro el sistema de vigilancia epidemiológica del país mostrando los estados de la república con más casos de diabetes reportados hasta el tercer trimestre del año 2021 (Fig. 8).

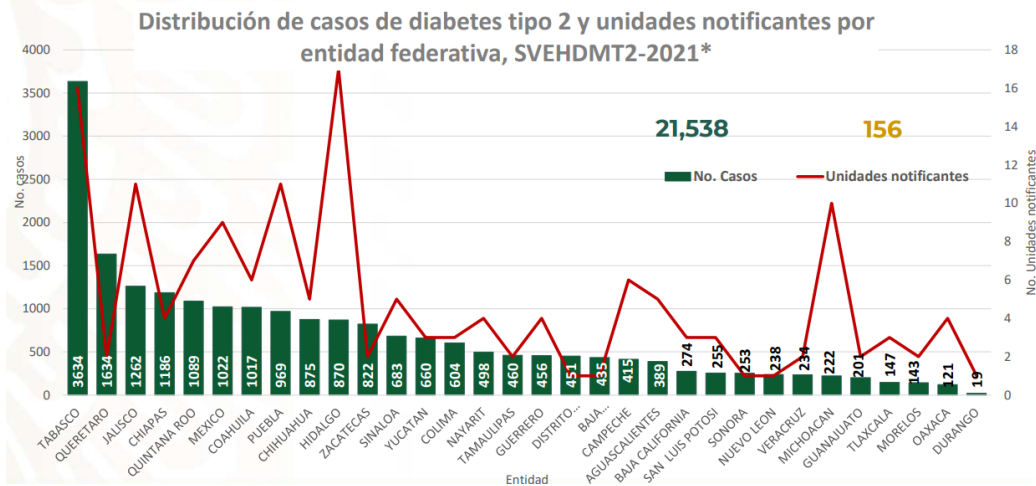


Figura 8: Sistema de vigilancia epidemiológica de la diabetes tipo dos por estado en el tercer trimestre del 2021, imagen extraída de secretaria de salud (2021).

Como se puede observar, los estados con más casos de diabetes en el país son Tabasco, Queretaro y Jalisco, de los cuales se debe de prestar mucha atención, ya que, como se muestra en la Fig. 9, en el corte de casos del año 2018, Tabasco y Jalisco siguen siendo los estados con mayor casos de diabetes en el país, además, Queretaro subio de una forma alarmante sus numeros de casos. También es importante mencionar, que de los 10 estados con más diagnosticos de diabetes del país en este tercer semestre del 2021, la mayoría son los mismo que en el corte del año 2018.

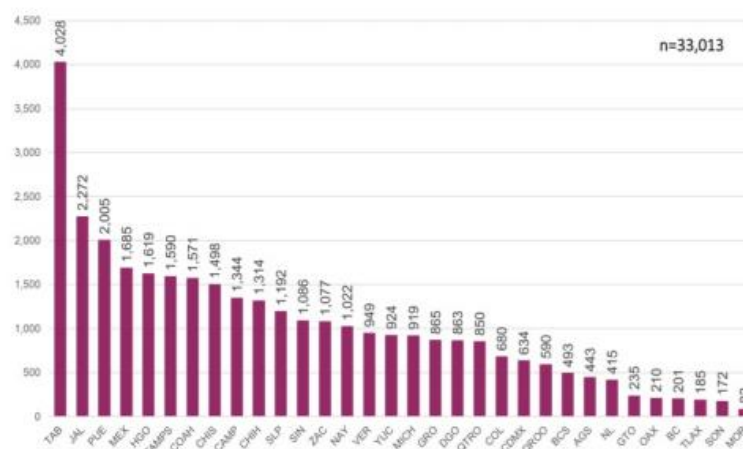


Figura 9: Sistema de vigilancia epidemiológica de la diabetes tipo II por estado al corte del año 2018, imagen extraída de secretaria de salud (2018).



Para vislumbrar el grave problema de salud que a perdurado en México se hizo una comparación de las causas de muerte mas comunes en el país del año 2019 (antes de la pandemia de Covid-19) al 2021 (ya en pandemia), según los datos proporcionados por la INEGI, del 100% de fallecidos en el 2019 la diabetes fue la segunda causa de muerte, mientras que en el 2021 la diabetes se convirtio en la tercera causa de muerte en México siendo superada por la enfermedad Covid-19, sin embargo, no hay que olvidar que dicha enfermedad tiene la característica de que podría tener una probabilidad más grande de complicarse y ser mortal si la persona padece comorbilidades o enfermedades crónicas que afecten al sistema inmune, entonces no es de extrañar que la enfermedad Covid-19 haya desvancado a la diabetes, ya que México tiene una alta prevalencia de estas enfermedades (Fig. 10) y estan bastante correlacionadas, no es de extrañar que la gran mayoría de las personas fallecidas por COVID-19 padecian diabetes no controlada y otras conmorbididades.



| Rango | Total | Hombre | Mujer |
|-------|-------------------------------------|------------------------------------|--|
| 1 | Enfermedades del corazón 156 041 | Enfermedades del corazón 83 258 | Enfermedades del corazón 72 768 |
| 2 | Diabetes mellitus 104 354 | Diabetes mellitus 51 711 | Diabetes mellitus 52 643 |
| 3 | Tumores malignos 88 680 | Tumores malignos 43 296 | Tumores malignos 45 384 |
| 4 | Enfermedades del hígado 40 578 | Agresiones (homicidios) 32 530 | Enfermedades cerebrovasculares 17 659 |
| 5 | Agresiones (homicidios) 36 661 | Enfermedades del hígado 29 692 | Influenza y neumonía 14 046 |

| Rango | Total | Hombre | Mujer |
|-------|--|---|---|
| 1 | COVID-19 145,159 En 2020 fueron 51,402 | COVID-19 89,716 En 2020 fueron 34,460 | COVID-19 55,437 En 2020 fueron 16,941 |
| 2 | Enfermedades del corazón 113,899 En 2020 fueron 98,572 | Enfermedades del corazón 62,617 En 2020 fueron 54,394 | Enfermedades del corazón 51,276 En 2020 fueron 44,173 |
| 3 | Diabetes mellitus 74,418 En 2020 fueron 68,372 | Diabetes mellitus 38,355 En 2020 fueron 35,522 | Diabetes mellitus 36,056 En 2020 fueron 32,850 |
| 4 | Tumores malignos 44,197 En 2020 fueron 44,717 | Tumores malignos 21,482 En 2020 fueron 21,902 | Tumores malignos 22,714 En 2020 fueron 22,815 |
| 5 | Influenza y neumonía 20,956 En 2020 fueron 23,331 | Enfermedades del hígado 15,041 En 2020 fueron 14,957 | Enfermedades cerebrovasculares 9,161 En 2020 fueron 9,084 |

2019

2021

Figura 10: Cinco principales causas de muerte en México por sexo de los años 2019-2021. Imagen extraída de INEGI (2019) e INEGI (2021)

Es importante mencionar que la diabetes, cuando no esta controlada y el paciente no tiene los cuidados necesarios para tener los niveles de glucosa estables, el riesgo de que covid-19 se complique y cause la muerte son mayores (Mayo Clinic, 2019).

4.6 Tratamientos convencionales para la diabetes

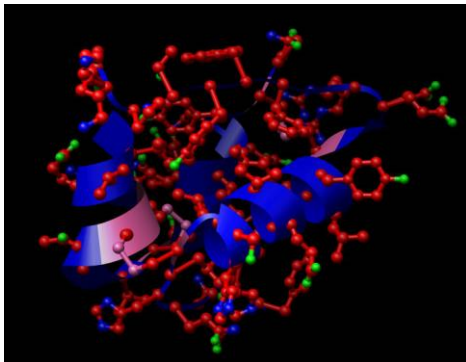
En la actualidad existen varios tipos de tratamiento, desde dietas especiales y actividad fisica de manera recurrente, esto para mejorar de manera sustancial la calidad de vida del paciente, así como mantener los niveles de glucosa controlados y así alargar la vida del paciente. Sin embargo, también existen varios tratamientos farmacologicos para ayudar con el control de la enfermedad.



Para el tratamiento de esta enfermedad los fármacos utilizados se dividen por su mecanismo de acción pero también por el tipo de diabetes que se padece, por un lado, los pacientes que presentan diabetes tipo I generalmente se tratan con inyecciones de insulina o derivados, mientras que a los paciente que sufren del tipo II se les indica el uso de fármacos que promueven la liberación de insulina, o bien, fármacos que reducen la cantidad de glucosa en sangre.

4.6.1 Diabetes tipo I

Dependiendo del tipo de diabetes que se tenga sera el tratamiento farmacologico que se seguirá. En el caso de la diabetes tipo I, el principal tratamiento son inyecciones de insulina u homólogo, debido a que esta condición se caracteriza por la perdida total de la capacidad de producción de dicha hormona.



La insulina es una hormona que segrean las células beta del páncreas, principalmente como respuesta a la presencia de glucosa en sangre y, en menor grado, de otras sustancias contenidas en los alimentos.

Figura 11: Representación estructural de la insulina. Imagen extraída de: Chimera: An Extensible Molecular Modeling Application Constructed Using Standard Components (1996).

La acción de esta hormona es fundamental porque es la que permite que se aproveche correctamente la glucosa proveniente de los alimentos. Es la máxima responsable de que la glucosa entre dentro de las células de los tejidos periféricos donde será utilizada, es decir, la insulina es la llave que permite abrir la puerta para que la glucosa de los alimentos entre a las células.



La insulina es una hormona imprescindible para la vida, por esto, siempre hay una secreción basal que garantiza unos niveles mínimos de la hormona. Estos niveles de insulina aumentan después de las comidas, para poder aprovechar los alimentos. La cantidad de insulina segregada depende del tipo y la cantidad engestada de comida.

Las insulinas disponibles en el mercado suelen clasificarse según la duración de la acción de cada tipo de insulina (acción ultrarrápida, rápida, intermedia y prolongada), lo que se denomina “curva de insulina”. La insulina no puede administrarse por vía oral porque se destruiría en el tubo digestivo, es por este motivo que debe administrarse a través de una inyección, habitualmente por vía subcutánea.

Tabla 3: Tipos de insulina disponibles en el mercado actual

| Tipo de insulina | Inicio | Pico de acción | Duración |
|---|--|-----------------------|-----------------|
| Acción ultra rápida | 10-15 minutos | 2 horas | 3-4 horas |
| Acción rápida | 30 minutos | 2- 4 horas | 6-7 horas |
| Acción intermedia (NPH) | 1-2 horas | 6-8 horas | 12-16 horas |
| Acción lenta | 1-2 horas | Sin pico | 20-24 horas |
| Mixtas (Mezclas de distintas insulinas) | Dependerá de la proporción rápida- basal de cada mezcla | Sin pico | 10-16 horas |

Tabla extraída de National institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK), (2022)



| | | | |
|----------------------|----------|----------|-----------------|
| De acción prolongada | 2-3 días | Sin pico | Más de 42 horas |
|----------------------|----------|----------|-----------------|

Es posible administrar un solo tipo de insulina o varias inyecciones según las necesidades de cada persona. La insulina que está destinada a cubrir las necesidades constantes suele denominarse “insulina basal”, mientras que la insulina inyectada para reducir los picos de hiperglucemia se denomina “bolo”.

Es muy importante ajustar bien las dosis y el tipo de insulina con la ingesta de alimentos y la práctica de ejercicio, para evitar hipoglucemias y otras descompensaciones.

En relación con el tiempo que debe transcurrir entre la inyección de insulina y empezar a comer, las recomendaciones generales son las de la tabla 4, aunque en algunos casos es preciso personalizarlo. En caso de hipoglucemia previa a la ingesta, en primer lugar, hay que resolver ésta y acortar el margen de tiempo.

Tabla 4: Recomendaciones de aplicación de la insulina

| Tipo de insulina | Intervalo recomendado |
|--------------------------------|-------------------------------|
| Intermedia | 45-60 minutos |
| Rápida | 20-30 minutos |
| Mezcla rápida- NPH | 20-30 minutos |
| Ultra rápida | Sin espera |
| Lenta | No relacionada con la ingesta |
| Mezcla de analogos- NPH | Sin espera |

Información de la tabla extraída de Diabetes Education online (2021)



La insulina en uso se mantiene hasta un mes a temperatura ambiente (15-30°C), alejada de la luz y del calor directo. Si la temperatura es más alta, se debe conservar en envases de corcho, neveras o termos portátiles. Hay que recordar que la inyección de insulina fría puede ser dolorosa. La insulina de reserva debe guardarse en la nevera, aunque si se congela hay que desecharla. Al iniciar un envase nuevo se aconseja revisar la fecha de caducidad. Cuando se viaja, la insulina ha de formar parte del equipaje de mano para evitar problemas.

4.6.2 Diabetes tipo II

Este tipo de pacientes se caracteriza por ser pacientes que no han perdido la capacidad de generar insulina, en su mayoría son resistentes o la cantidad excretada es menor a la habitual. Es por eso que el tratamiento es diferente, mientras unos son insulino dependiente los que padecen diabetes tipo dos no lo son. La gama de fármacos se dividen según su mecanismo de acción y son los siguiente:

- **Sulfonilureas**

Las sulfonilureas se dividen en dos grupos o generaciones de fármacos. Todos los miembros de esta clase de medicamentos son arilsulfonilureas sustituidas. Estas difieren en las sustituciones en la posición *para* del anillo aromático y en un residuo de nitrógeno de la mitad de urea.

FÓRMULA GENERAL:

| <i>Análogos de primera generación</i> | | |
|---|---------------------|--------------------------------|
| | R_1 | R_2 |
| Tolbutamida (ORINASE, otros) | H ₃ C— | —C ₄ H ₉ |
| Clorpropamida (DIABINESE, otros) | Cl— | —C ₃ H ₇ |
| Tolazamida (TOLINASE, otros) | H ₃ C— | |
| Acetohexamida (DYMELOR, otros) | H ₃ CCO— | |
| <i>Análogos de segunda generación</i> | | |
| | R_1 | R_2 |
| Gliburida (Glibenclamida, MICRONASE, DIABETA, otros) | | |
| Glipizida (GLUCOTROL, otros) | | |
| Gliclazida (DIAMICRON, otros; no disponible en Estados Unidos) | H ₃ C— | |
| Glimepirida (AMARYL) | | |

Figura 12: Sulfonilureas, tabla extraída de: Brunton, Lazo y Parker, 2006.

Las sulfonilureas causan hipoglucemia al estimular la liberación de insulina a partir de las células β pancreáticas. La administración aguda de sulfonilureas a pacientes con diabetes tipo II aumenta la liberación de insulina desde el páncreas. Las sulfonilureas también pueden incrementar la concentración de insulina en el sistema al reducir la depuración de la hormona en el hígado.

Este tipo de fármacos se absorben eficazmente en el tubo digestivo, puede haber ciertas diferencias en la velocidad de absorción según sus diferencias estructurales,



pero en general todas se absorben de buena manera. Sin embargo, los alimentos y la hiperglucemia pueden reducir su absorción. Esto se debe a que la hiperglucemia inhibe la motilidad gástrica e intestinal y, retrasando la absorción de muchos medicamentos, no solo de las sulfonilureas. Es por esto que se deben administrar por lo menos 30 minutos antes de las comidas, debido a que su tiempo de vida media es breve, así podrá alcanzar una concentración óptima en plasma para generar su efecto.

Todas las sulfonilureas se metabolizan en el hígado y los metabolitos se excretan en la orina. El metabolismo de la clorpropamida es incompleto, y alrededor de 20% del compuesto se excreta sin cambios. Así, las sulfonilureas deben proporcionarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática (Brunton, Lazo y Parker, 2006).

- ***Secretagogos de insulina***

En el mercado existen 2 fármacos secretagogos los cuales son la Nateglinida y la Repaglinida cuyas diferencias son estructurales, la Nateglinida es derivado del D-fenilalanina y la Repaglinida es derivado del ácido benzoico, sin embargo, ambos tienen el mismo mecanismo de acción y su absorción y liberación es prácticamente el mismo.

Ambos fármacos bloquean los canales de potasio dependientes de ATP de las células β del páncreas estimulando así una mayor liberación de insulina al organismo. Sin embargo, la Nateglinida tiene una acción muy rápida pero poco sostenida a comparación de otros antidiabéticos vía oral, es por eso que se recomienda una dosis



de 120 mg por vía oral unos 10 minutos antes de cada comida. En el caso de la Repaglinida, su tiempo de vida media es de 1 hora.

Ambos fármacos se absorben bastante bien en el tubo digestivo, son metabolizados en el hígado y excretados por los riñones por medio de la orina, es importante saber que no se deben administrar en pacientes que tengan alguna insuficiencia hepática y al igual que las sulfonilureas, se debe tener cuidado con pacientes con insuficiencia renal con excepción de la Nateglinida, este fármaco si puede ser administrado a pacientes con insuficiencia renal sin la necesidad de hacer un ajuste de dosificación.

- **Biguanidas**

Inicialmente en este grupo existieron 3 fármacos los cuales eran la Metformina, la fenformina y la buformina; los primeros dos fueron lanzados al mercado en 1957 y el último fue lanzado en 1958, sin embargo, la fenformina y la buformina fueron sacadas del mercado debido a que estaban relacionadas con la acidosis láctica. Así la metformina quedó como el único fármaco de la familia de la Biguanidas. La metformina normalmente se utiliza en combinación con las sulfonilureas y una dieta correcta.

La metformina es un antihiper glucemiante, no un hipoglucemiante (Bailey, 1992). No causa liberación de insulina a partir del páncreas, tampoco produce hipoglucemia, incluso a dosis grandes. La metformina no posee acciones importantes sobre la secreción de glucagón, cortisol, hormona del crecimiento o somatostatina. La metformina disminuye las concentraciones de glucosa de manera primaria al aminorar la producción hepática de glucosa y aumentar la acción de la insulina en el músculo y la grasa. A nivel molecular, las acciones mencionadas son



mediadas por la activación de la proteincinasa activada por AMP celular (AMP cinasa). Hay controversias respecto al mecanismo mediante el cual la metformina reduce la producción hepática de glucosa, pero la mayor parte de los datos indica un efecto sobre reducción de la gluconeogénesis (Stumvoll et al., 1995). La metformina también puede disminuir la glucosa plasmática al reducir la absorción de la glucosa desde el intestino, pero no se ha demostrado que este efecto tenga importancia clínica.

La metformina se absorbe principalmente a partir del intestino delgado. Es estable, no se une a proteínas plasmáticas y se excreta sin cambios en la orina. Tiene una semivida de cerca de 2 h (Brunton, Lazo y Parker, 2006).

- ***Inhibidores de α -glucosidasa***

Para este tratamiento se utiliza la Acarbosa, un oligosacárido de origen microbiano, y el miglitol, un derivado de la desoxinójirimicina. Ambas moléculas inhiben de manera competitiva a la glucoamilasa y a la sacarosa, pero tienen efectos débiles sobre la amilasa α -pancreática. Reducen las concentraciones plasmáticas posprandiales de glucosa en sujetos con diabetes tipo I y tipo II.

Adicionalmente tienen la capacidad de reducir la absorción intestinal de almidón, dextrina y disacáridos al inhibir la acción de la glucosidasa α del borde en cepillo del intestino. La inhibición de esta enzima lentifica la absorción de carbohidratos y disminuye los niveles de la glucosa plasmática posprandial en sujetos con y sin diabetes.

Los inhibidores de α -glucosidasa no estimulan la liberación de insulina y, en consecuencia, no originan hipoglucemia. Cabe pensar en ellos como fármacos de



uso aplicación preferente en adultos mayores o en pacientes que de manera predominante presentan hiperglucemia posprandial. De modo típico, los inhibidores de glucosidasa α se utilizan en combinación con otros antidiabéticos orales, insulina o ambos productos. Es importante administrarlos en el comienzo de una comida.

Los inhibidores de α -glucosidasa se absorben de forma inalterada en el tracto gastrointestinal, sin que ello produzca ningún efecto sistémico. Los productos de degradación absorbidos, después de la degradación enzimática por las enzimas digestivas y las bacterias intestinales, constituyen globalmente el 35% de la dosis administrada. Tanto la acarbosa como sus productos de degradación absorbidos se eliminan rápida y completamente por los riñones. Al cabo de 96 horas se recuperan un 51 % de la dosis administrada, en las heces (Sheila Bermejo, et al., 2017).

- ***Tiazolidinedionas***

De esta categoría de fármacos se han utilizado únicamente tres compuestos, que son: la troglitazona, la rosiglitazona y la pioglitazona. El primer compuesto fue retirado del mercado porque se relacionaba con efectos tóxicos graves en el hígado. La rosiglitazona y la pioglitazona disminuyen 1 a 1.5% los niveles de hemoglobina A1c en sujetos con diabetes mellitus tipo II. Ambos pueden combinarse con insulina u otros tipos de agentes orales que disminuyen el nivel de glucosa en la sangre sin tener interacciones. Las tiazolidinedionas tienden a incrementar el nivel de colesterol de lipoproteína de alta densidad, pero tienen efectos variables en los niveles de triglicéridos y colesterol de lipoproteína de baja densidad. Las estructuras de rosiglitazona y pioglitazona son:

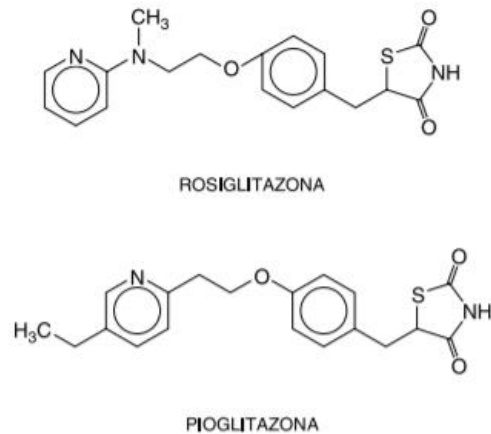


Figura 13: Estructura de rosiglitazona y pioglitazona

Las tiazolidinedionas son agonistas selectivos para el receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PPAR γ) nuclear. Estos fármacos se unen al PPAR γ que, a su vez, activa a genes que tienen capacidad de respuesta a la insulina y que regulan el metabolismo de carbohidratos y lípidos. La acción de las tiazolidinedionas exige la presencia de insulina. Estos medicamentos ejercen sus principales efectos al disminuir la resistencia a la insulina en tejidos periféricos, pero también pueden aminorar la producción de glucosa en el hígado. Las tiazolidinedionas aumentan el transporte de glucosa hacia el tejido muscular y adiposo al incrementar la síntesis de formas específicas de las proteínas transportadoras de glucosa, y la translocación de estas. También pueden activar genes que regulan el metabolismo de ácidos grasos libres en tejidos periféricos.

La rosiglitazona (AVANDIA) y la pioglitazona (ACTOS) se toman una vez al día. Ambos fármacos se absorben en alrededor de 2 h, pero el efecto clínico máximo no se observa sino hasta después de seis a 12 semanas. Las tiazolidinedionas se metabolizan en el hígado y pueden administrarse a pacientes con insuficiencia



renal, pero no deben utilizarse en presencia de hepatopatía activa ni de aumentos importantes de las transaminasas hepáticas séricas.

La rosiglitazona es metabolizada por el citocromo P450 (CYP) 2C8 del hígado, en tanto que la pioglitazona lo es por CYP3A4 y CYP2C8. Como se expuso en el capítulo 3, otros fármacos que inducen o inhiben las dos enzimas mencionadas causan interacciones medicamentosas. No se han descrito interacciones clínicamente importantes entre las tiazolidinedionas disponibles y otras clases de fármacos (Brunton, Lazo y Parker, 2006).

- ***Inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4)***

Los inhibidores de la DPP-4 previenen la degradación del GLP-1 endógeno en pacientes con diabetes mellitus tipo II, aumentan la secreción de insulina, inhiben la secreción de glucagón y mejoran la función de las células beta. La respuesta de incretina está alterada en pacientes con diabetes mellitus tipo II, por lo que la inhibición de DPP-4 se dirige a restablecer el efecto de incretina al aumentar las concentraciones de GLP-1 biológicamente activo. Además, la inhibición de DPP-4 sólo afecta la secreción de insulina dependiente de la glucosa y la liberación de glucagón, por tanto, los inhibidores de la DPP-4 causan efectos insulínotropicos menores en relación con las sulfonilureas y escasa o ninguna hipoglucemia, de esta forma, no se requiere aumentar la ingesta energética para compensar la hipoglucemia.

Se demostró que la vildagliptina reduce de manera significativa las concentraciones de HbA1c en pacientes con diabetes mellitus tipo II no tratados previamente con antidiabéticos orales o insulina. Sin embargo, los cambios de peso fueron mínimos



y no significativos, por lo que se considera un fármaco recomendado, aunque no de primera línea en pacientes obesos.

A continuación, se presenta una tabla que enlista a los fármacos actualmente disponibles en el mercado, con sus recomendaciones de dosificación y efectos adversos (Tabla 5, tabla extraída de diabetes education online, 2022):

Tabla 5: Fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus

| Medicamento | Aprobación de la FDA | Formulaciones (si sólo está disponible por marca, se indica el color) | Dosificación | Comentarios (EC = posibles efectos colaterales) |
|--|-----------------------------|--|--|---|
| ESTIMULADORES DE LA LIBERACIÓN DE INSULINA (Secretagogos de insulina): incrementan la secreción de insulina desde el páncreas¹ | | | | |
| SULFONILÚREAS (SFU) | | | | |
| Tolbutamida <ul style="list-style-type: none"> • Orinase® • genéricos varios | 1957 | tabletas de 500 mg | Inicial: 1000-2000 mg diarios Rango: 250-3000 mg (pocas veces se necesitan >2000 mg/día) Dosis: Se toma dos o tres veces por día | EC: hipoglucemia, aumento de peso SFU preferida para los ancianos Se debe tomar 2-3 veces por día |
| Glimepirida <ul style="list-style-type: none"> • Amaryl® • genéricos varios | 11/95 | tabletas de 1 mg, 2 mg, 4 mg | Inicial: 1-2 mg diarios Rango: 1-8 mg Dosis: Se toma una vez por día | EC: hipoglucemia, aumento de peso Tiene que tomarse sólo una vez por día |
| Glipizida <ul style="list-style-type: none"> • Glucotrol® • Glucotrol XL® • genéricos varios | 5/84 4/94 | tabletas de 5 mg, 10 mg LP: tabletas de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg | Inicial: 5 mg por día Rango: 2,5-40 mg ² (20 mg para XL) Dosis: Se toma una o dos veces (si >15 mg) por día | EC: hipoglucemia, aumento de peso SFU preferida para los ancianos LP = liberación prolongada/se toma una vez por día |
| Gliburida <ul style="list-style-type: none"> • Micronase®, DiaBeta® • genéricos varios | 5/84 | tabletas de 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg | Inicial: 2,5-5 mg diarios Rango: 1,25-20 mg ² Dosis: Se toma una o dos veces por día | EC: hipoglucemia, aumento de peso |



| | | | | |
|---|----------------|--|---|---|
| <p>Gliburida, micronizada</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Glynase PresTab ® ● genéricos varios | 3/92 | <p>tabletas micronizadas de 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg</p> | <p>Inicial: 1,5-3 mg diarios Rango: 0,75-12 mg Dosis: Se toma uno o dos veces (si >6 mg) por día</p> | <p>EC: hipoglucemia, aumento de peso</p> |
| SECRETAGOGOS | | | | |
| <p>Repaglinida</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Prandin ® | 12/97 | <p>tabletas de 0,5 mg (blancas), 1 mg (amarillas), 2 mg (rojas)</p> | <p>Inicial: 1-2 mg diarios (0,5 mg si A1C <8%) Rango: 0,5-16 mg La dosis máxima por comida es 4 mg Dosis: se toma dos, tres o cuatro veces por día</p> | <p>EC: hipoglucemia Seguro para los ancianos La duración del efecto es sólo 4 horas Se toma dentro de los 15-30 minutos de la comida</p> |
| <p>Nateglinida</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Starlix ® | 12/00 | <p>tabletas de 60 mg (rosas), 120 mg (amarillas)</p> | <p>Inicial: 120 mg tres veces por día (si la A1C está cerca del objetivo, use 60 mg) Rango: 180-360 mg Dosis: se toma tres veces por día</p> | <p>EC: hipoglucemia Seguro para los ancianos La duración del efecto es sólo 2 horas Se toma dentro de los 30 minutos de la comida</p> |
| <p>EUGLUCÉMICOS: Son medicamentos que traen a la glucosa en sangre de regreso al rango normal. Estos medicamentos no deberían provocar hipoglucemia.³</p> | | | | |
| <p>BIGUANIDAS: disminuyen la liberación de glucosa del hígado; disminuyen la absorción intestinal de la glucosa; mejoran la sensibilidad a la insulina (incrementan la captación y utilización de la glucosa)</p> | | | | |
| <p>Metformina</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Glucophage ® ● Liberación prolongada (LP): <ul style="list-style-type: none"> ● Glucophage XR ® ● Fortamet ® ● Glumetza | 12/94 10/00 | <p>Glucophage: tabletas de 500 mg, 850 mg, 1000 mg Glucophage XR: tabletas de 500 mg, 750 mg Fortamet: tabletas de 500 mg, 1000 mg Glumetza: tabletas de 500 mg, 1000 mg</p> | <p>Inicial: 500 mg dos veces por día u 850 mg una vez por día Rango: 500-2550 mg Dosis: Se toma dos o tres veces por día LP: Inicial: 500 mg una vez por día Rango: 500-2000 mg</p> | <p>EC: Síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas, estómago revuelto), sabor metálico (3%), acidosis láctica (0,03 cases/1000 personas)^{4,5} Se toma con las comidas (la de LP con la comida de la noche) No se puede usar si se tienen problemas hepáticos o renales,</p> |



| | | | | |
|---|-------------|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ● Riomet ® (líquido, 500 mg/5ml) | | <p>Metformina genérica de LP: tabletas de 500 mg, 750 mg</p> | <p>Dosificada una vez por día</p> | <p>si se toma un medicamento para tratar la insuficiencia cardíaca, o si se toma alcohol en exceso</p> |
| <p>INHIBIDORES DE LA ALFA-GLUCOSIDASA: BLOQUEADORES DEL ALMIDÓN: retrasan la digestión y absorción de los carbohidratos</p> | | | | |
| <p>Acarbosa</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Precose ® ● genéricos varios | <p>9/95</p> | <p>tabletas de 25 mg, 50 mg, 100 mg</p> | <p>Inicial: 25 mg tres veces por día Rango: 75-300 mg (máximo 150 mg si <60 kg) Dosis: se toma tres veces por día</p> | <p>EC: flatulencia Se toma con el primer bocado de comida Comenzar con una dosis baja y lentamente, para minimizar la intolerancia GI.</p> |
| <p>TIAZOLIDINEDIONAS (Glitazonas o TZD): disminuyen la resistencia a la insulina en el cuerpo (músculo y tejidos grasos)</p> | | | | |
| <p>Pioglitazona (preferida sobre la rosiglitazona)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Actos ® | <p>7/99</p> | <p>tabletas de 15 mg, 30 mg, 45 mg (blancas a blanquecinas)</p> | <p>Inicial: 15-30 mg diarios Rango: 15-45 mg Dosis: Se toma una vez por día</p> | <p>EC: anemia, hinchazón (edema) por retención de fluidos, ganancia de peso, edema macular (en los ojos), pérdida ósea y fracturas en mujeres Puede provocar o empeorar la insuficiencia cardíaca No se puede usar si se tienen problemas hepáticos o insuficiencia cardíaca severa Se requiere monitoreo hepático⁶</p> |
| <p>Rosiglitazona</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Avandia ® | <p>5/99</p> | <p>tabletas de 2 mg (rosas), 4 mg (naranjas), 8 mg (rojas amarronadas)</p> | <p>Inicial: 4 mg diarios Rango: 4-8 mg Dosis: Se toma una o dos veces por día</p> | <p>EC: anemia, hinchazón (edema) por retención de fluidos, ganancia de peso, edema macular (en los ojos), pérdida ósea y fracturas en mujeres Puede incrementar el riesgo de problemas cardíacos, tales como dolor de pecho relacionado con el corazón (angina) o</p> |



| | | | | |
|--|--|--|--|---|
| | | | | <p>ataque cardíaco (infarto de miocardio)</p> <p>Puede provocar o empeorar la insuficiencia cardíaca</p> <p>No se puede usar si se tienen problemas hepáticos o insuficiencia cardíaca severa</p> <p>Se requiere monitoreo hepático⁶</p> |
|--|--|--|--|---|

INHIBIDORES DE LA DPP-4: incrementan la secreción de insulina, reducen la liberación de glucosa desde el hígado luego de las comidas

| | | | | |
|---|-------|--|---|--|
| <p>Alogliptina</p> <ul style="list-style-type: none"> Nesina® | 01/13 | <p>tabletas de 6,25mg (rosa claro), 12,5mg (amarillas), 25 mg (rojas claras)</p> | <p>25 mg por boca diarios.</p> <p>Se toma una vez por día.</p> | <p>EC: nariz congestionada o con goteo, dolor de garganta, jaqueca, infección del tracto respiratorio superior, reacciones alérgicas severas raramente (inflamación de la lengua, garganta, rostro o cuerpo; sarpullido severo)</p> <p>raras veces se informó</p> <p>pancreatitis</p> <p>No hay aumento de peso</p> |
| <p>Sitagliptina</p> <ul style="list-style-type: none"> Januvia® | 11/06 | <p>tabletas de 25 mg (rosas), 50 mg (beige claro), 100 mg (beige)</p> | <p>Inicial: 100 mg diarios</p> <p>Rango: 25-100 mg diarios</p> <p>Dosis: Se toma una vez por día</p> | <p>EC: nariz con goteo, infección del tracto respiratorio superior, reacciones alérgicas severas raramente (inflamación de la lengua, garganta, rostro o cuerpo; sarpullido severo)</p> <p>No hay aumento de peso; si hay problemas renales se usan dosis más bajas</p> |
| <p>Saxagliptina</p> | 7/09 | <p>tabletas de 2,5 mg (pálidas a amarillo)</p> | <p>Inicial: 2,5 o 5 mg diarios</p> | <p>EC: infección del tracto respiratorio</p> |



| | | | | |
|--|------|------------------------------|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">● Onglyza® | | claro), 5 mg (rosas) | Rango: 2,5-5 mg diarios Dosis: Se toma una vez por día | superior, infección del tracto urinario, jaqueca No hay aumento de peso; si hay problemas renales se usan dosis más bajas |
| Linagliptina <ul style="list-style-type: none">● Tradjenta® | 5/11 | tableta de 5 mg (roja clara) | Inicial: 5 mg por día Dosis: Se toma una vez por día | EC: nariz con goteo, dolor de garganta, rara vez se informaron casos de pancreatitis, reacciones alérgicas severas raramente, no hay aumento de peso; |

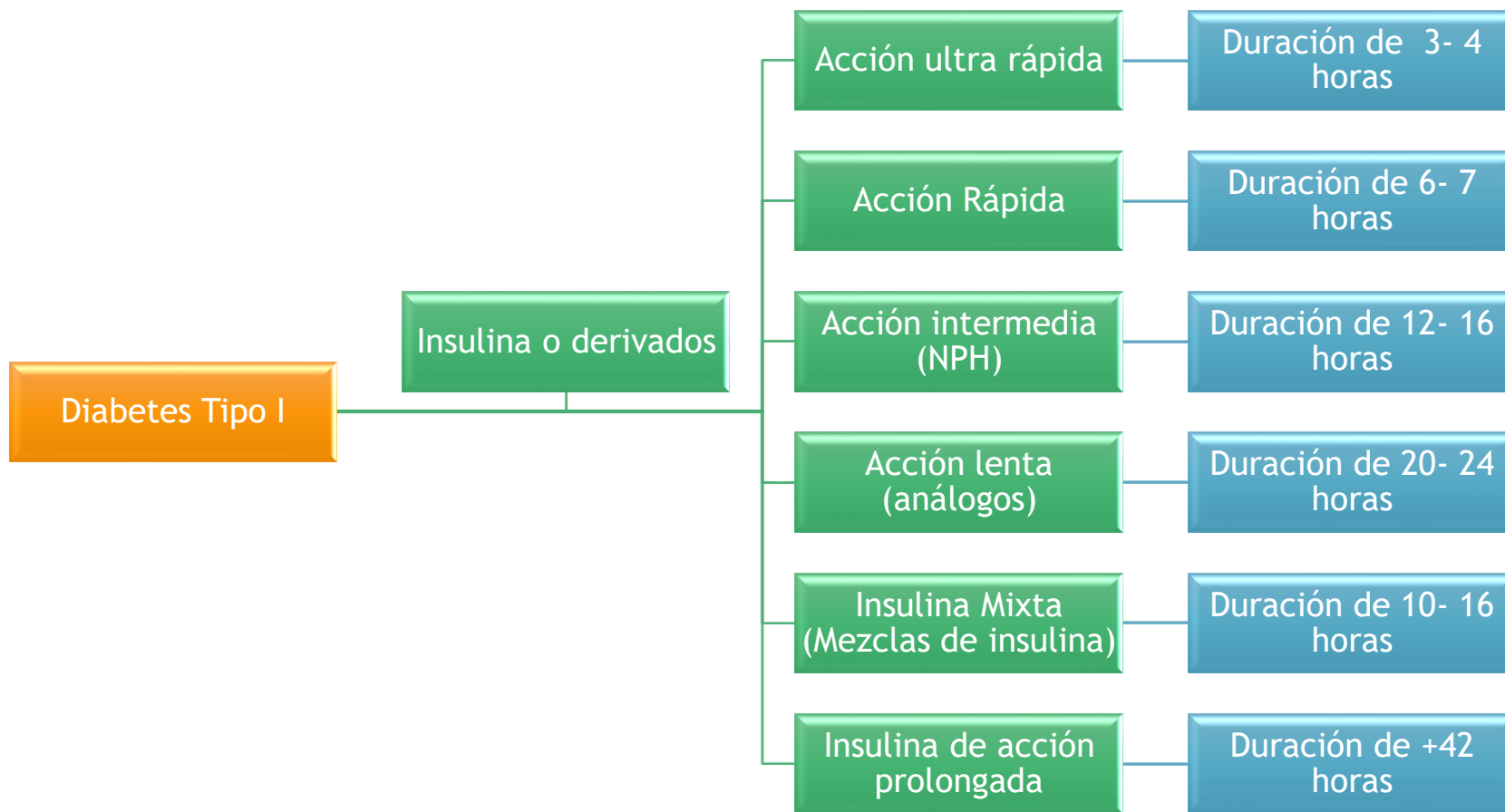


Figura 14: Mapa conceptual con todos los derivados de insulina y sus tipos con su tiempo de acción para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo I.

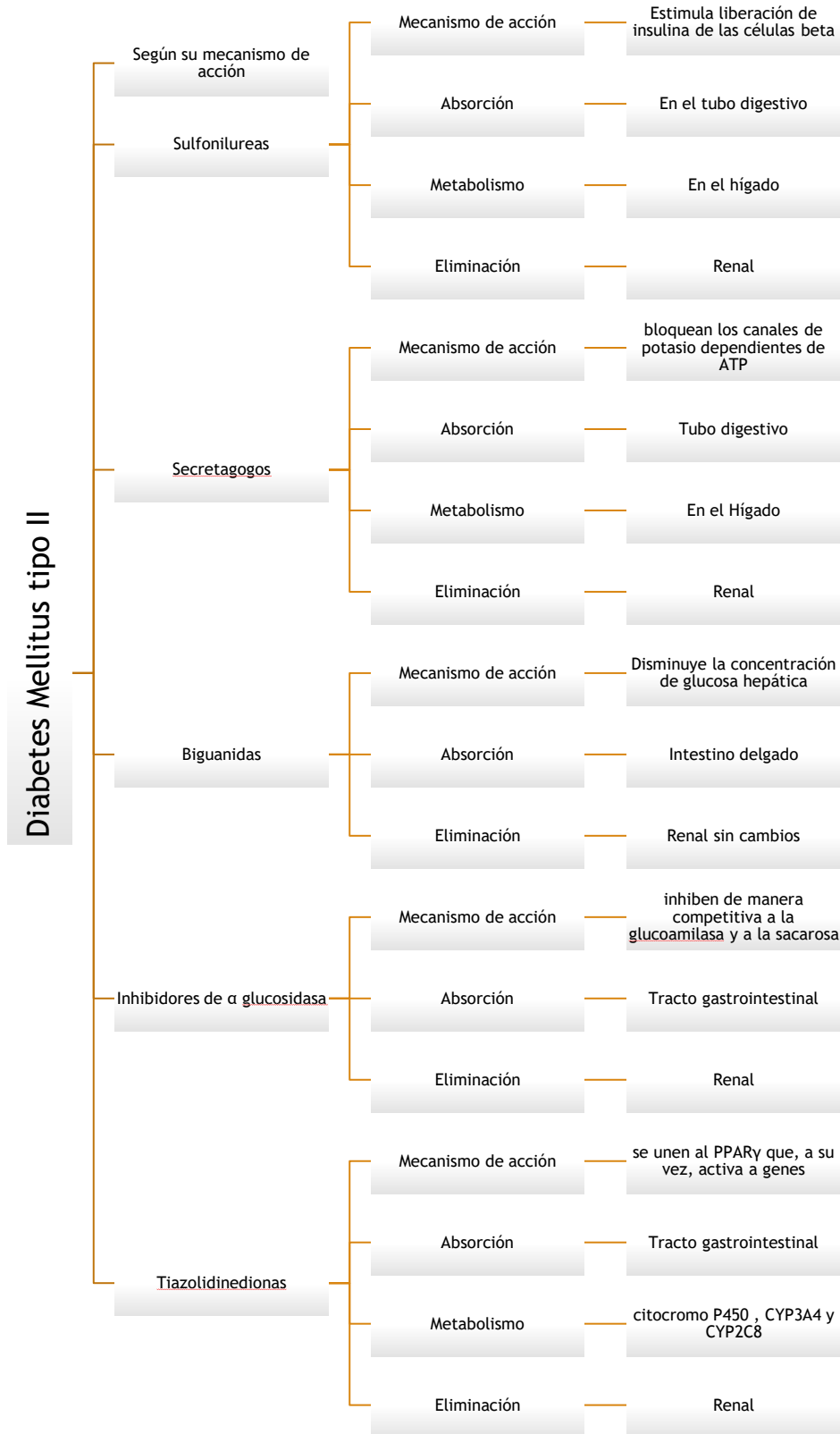


Figura 15: Clasificación de los tratamientos farmacológicos existentes para la diabetes mellitus tipo II y sus características farmacológicas.



4.7 Nanotecnología

A pesar de que el concepto de nanotecnología se escucha muy innovador y un campo de gran interés en muchas ramas de la ciencia, el concepto no es nuevo. La primera vez que se habló de nanotecnología o nanociencia fue en 1959, mencionado por el físico y ganador del premio Nobel, Richard Feynman, el cual predijo las grandes oportunidades que podría tener la manipulación de la materia a una escala atómica o molecular. No fue hasta 1974 que el ingeniero y también ganador del Nobel, Norio Taniguchi, volvió a mencionar dicho término (Cuadros Marta, et al., 2007).

La palabra nanotecnología es usada extensivamente para definir a aquellas ciencias y técnicas dedicadas al estudio, diseño, creación, síntesis, control, manipulación y aplicación de materiales, aparatos y sistemas funcionales a una nano escala, es decir a una millonésima parte de un milímetro (10^{-9} metros). Al manipular la materia en un rango de entre uno y cien nanómetros, comienzan a presentarse fenómenos y propiedades totalmente nuevas. Por tanto, los científicos utilizan la nanotecnología para crear materiales, aparatos y sistemas novedosos, poco costosos y con propiedades únicas.

La nanotecnología se considera el futuro y un campo de progreso muy prometedor en muchos ámbitos tecnológicos, en la ciencia, medicina, construcción, telecomunicaciones, farmacéutica, biomedicina, ambiental, electrónico, textil, entre otros. De acuerdo con algunos expertos la nanotecnología para su estudio puede dividirse en cuatro áreas en función de su orientación y de la naturaleza del medio en el que trabajan:



- **Nanotecnología descendente (top-down)**

Se trata de miniaturizar las estructuras a escala nanométrica. En este enfoque se aplican técnicas de molienda como pulido, litografía o pirólisis. Habitualmente se utiliza en aplicaciones de electrónica.

- **Nanotecnología ascendente (Bottom up)**

A partir de átomos, moléculas o diversas estructuras nanométricas se pueden crear sistemas mayores que los componentes iniciales, con este enfoque se emplean procesos de auto ensamblado o de montaje logrando un nivel de control mucho más preciso en el resultado final.

- **Nanotecnología seca**

Aquí se encuentran materiales elaborados de carbón u otros semiconductores inorgánicos que no funcionan con la humedad. Estos materiales no funcionan en entornos húmedos, debido a su alta reactividad y se emplean en pequeños dispositivos mecánicos.

- **Nanotecnología húmeda**

Está dirigida a organismos vivientes, destinada a sistemas biológicos que existen en entornos con altas cantidades de agua, algunas de las aplicaciones están dirigidas a la utilización de compuestos como el material genético.



- **Nanotecnología computacional**

Establece que las partículas pueden ser manipuladas a través del uso de sistemas computacionales. También está destinado a trabajar con simulaciones y el modelado de estructuras complejas (Marker Graciela, 2021).

Como se puede observar, algunas de estas técnicas son muy revolucionarias, y podrían ser capaces de cambiar la forma de hacer las cosas en muchos ámbitos del ser humano. Entre las principales ventajas y desventajas que se encuentran en el uso de la nanotecnología son:

| Tabla 6: Ventajas y desventajas de la nanotecnología | |
|--|--|
| Ventajas | Desventajas |
| <ul style="list-style-type: none">• Uno de los grandes beneficios de la nanotecnología es que permite abaratar los costos de producción en diversas áreas tales como la computacional, la farmacológica y en la medicina.• Es amigable con el medioambiente y puede mejorar la eficiencia en el uso de recursos naturales, esto gracias | <ul style="list-style-type: none">• Es una tecnología que aún se encuentra en desarrollo.• No existen certezas del impacto o posibles consecuencias que puede tener el uso de nanotecnología.• Pueden ser un peligro para la seguridad porque podría dar pie a que se concrete una industria de nanoarmas. |



| | |
|---|--|
| <p>a que ayuda en el ahorro de recursos naturales mejorando la eficiencia de los procesos de fabricación.</p> <ul style="list-style-type: none">• Los ordenadores, teléfonos inteligentes, entre otros dispositivos tendrán un diseño mucho más novedoso.• Puede ser una aliada para el crecimiento de la robótica.• Amplía los límites a los cuales actualmente se enfrenta la electrónica.• Ayuda en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades. | |
|---|--|

Estas ventajas y desventajas de la nanotecnología resultan muy generales, sin embargo, nuestro campo de interés está en la nanotecnología húmeda, la que está destinada a sistemas biológicos y puede usarse en la medicina.

La nanomedicina es una rama de la nanotecnología con aplicaciones directas en medicina, que está permitiendo el abordaje de las enfermedades desde el interior del organismo, a un nivel celular o molecular. De este modo, los dispositivos con un tamaño menor de 50 nm pueden entrar fácilmente en la mayoría de las células



mientras que, los menores de 20 nm pueden transitar por el torrente circulatorio (Cuadros Marta, et al., 2007).

La nanomedicina es ya una realidad que está produciendo avances en el diagnóstico, prevención y tratamiento de las enfermedades porque, entre otras razones, permite interactuar con las biomoléculas. Además, esta capacidad posibilitará un conocimiento mayor de las complejas vías de regulación y señalización que dirigen el comportamiento de las células normales y transformadas.

Se considera que determinados campos pueden ser objeto de un interés especial, especialmente: monitorización (imágenes), reparación de tejidos, control de la evolución de las enfermedades, defensa y mejora de los sistemas biológicos humanos, diagnóstico, tratamiento y prevención, administración de medicamentos directamente a las células, etc.

- **Aplicaciones**

Las áreas principales donde la nanotecnología puede tener mayor impacto son:

1. **Prevención:** dispositivos que pueden identificar marcadores relacionados con la enfermedad y liberar en ese momento agentes capaces de revertir los cambios premalignos producidos en las células o eliminar las células con potencial maligno. Un ejemplo de estos dispositivos sería los nanosensores, la sensibilidad y precisión de estos nanosensores ayudarían a detectar enfermedades en sus etapas tempranas, esto ayudaría a eliminar o combatir las enfermedades antes de que esta se desarrolle (Munawar Anam, 2019).



2. Diagnóstico:

- a) Nanocables. Se usan como sensores capaces de reconocer firmas genéticas de diferentes partículas y transmitir la información.
- b) Nanocantilevers. Son barras flexibles ancladas a una final, asemejándose a una fila de trampolines. Se diseñan para unirse específicamente a distintas moléculas, como anticuerpos, capaces de detectar virus, bacterias, etc.
- c) Nanotubos. Son capaces de detectar la presencia de genes alterados (ej. mutaciones, SNPs).
- d) Nanoporos. Gracias al agujero que tienen permiten el paso de una cadena del ADN y registran la forma y propiedades eléctricas de cada una de ellas. De este modo, el nanoporo puede leer la secuencia del ADN e identificar cambios genéticos.
- e) Nanocristales y puntos cuánticos. Se pueden unir a un anticuerpo u otra molécula capaz de unirse a su vez a una sustancia de interés, lo que los hace muy interesantes como marcadores en diagnóstico molecular, citometría de flujo y microscopía de fluorescencia.
- f) CombidexTM (ferumoxtran-10). Es un agente molecular funcional de imagen que consiste en nanopartículas óxido de hierro. Se utiliza juntamente con resonancia magnética para ayudar en la diferenciación de nódulos tumorales versus normales.

- ## 3. Terapia:
- sistemas liberadores de fármacos que permitan mejorar la formulación de principios activos con problemas para acceder al lugar de



acción, nanopartículas como principios activos, implantes activos, pasivos e ingeniería tisular.

- a) Nanoesferas, nanocápsulas y nanopartículas. Dependiendo del método de preparación pueden presentar diferentes propiedades y métodos de liberación.
- b) Nanopartículas inorgánicas, como la albúmina, la silicona, titania, pueden unirse a principios activos protegiéndolos de la desnaturalización inducida por el pH estomacal y la temperatura (Cuadros Marta, et al., 2007).

5 Aplicaciones de la nanotecnología al tratamiento de la diabetes

5.1 Ventajas de la nanotecnología en la medicina

La nanomedicina es una de las ramas de la nanotecnología que causa más interés y donde se han vislumbrado una gran cantidad de investigaciones para el desarrollo de nuevas técnicas en el ámbito clínico, esto es debido a que el desarrollo de esta tecnología en la medicina reduciría costos y permitiría obtener sistemas más precisos, seguros, eficientes y menos invasivos para los pacientes.

Entre los sistemas nanotecnológicos se están desarrollando para las siguientes aplicaciones:

5.1.1 Diagnóstico (nanodiagnóstico)

El objetivo del nanodiagnóstico es la identificación de enfermedades en sus estadios iniciales en el nivel celular o molecular e, idealmente, al nivel de una sola célula,



mediante la utilización de nanodispositivos y sistemas de contraste. Una identificación temprana permitiría una rápida capacidad de respuesta y la inmediata aplicación del tratamiento adecuado, ofreciendo así mayores posibilidades de curación. Los nanosistemas de diagnóstico se pueden utilizar *in vitro* o *in vivo*. El diagnóstico *in vivo* requiere que los dispositivos puedan penetrar en el cuerpo humano para identificar e idealmente cuantificar la presencia de un determinado patógeno o de células cancerígenas, y poder iniciar de manera temprana el tratamiento y garantizar la supervivencia del paciente. Esto conlleva una serie de problemas asociados con la biocompatibilidad del material del dispositivo, que además requiere de un sofisticado diseño para asegurar su eficacia y minimizar los posibles efectos secundarios. Una gran ventaja de los nanodispositivos en el diagnóstico *in vivo* es que estos no son invasivos, haciendo su aplicación mucho más cómoda. Por su parte, el diagnóstico *in vitro* ofrece una mayor flexibilidad de diseño, ya que se puede aplicar a muestras muy reducidas de fluidos corporales o de tejidos, a partir de los cuales se puede llevar a cabo una detección específica de patógenos o defectos genéticos en tiempos muy cortos, con gran precisión y sensibilidad. Debido a estas diferencias fundamentales, se prevé que la detección *in vitro* usando nanodispositivos llegue al mercado de una forma mucho más rápida y se pueda consolidar más fácilmente que los métodos *in vivo*. Dentro del nanodiagnóstico, dos son las principales áreas de trabajo: los nanosistemas de imagen y los nanobiosensores (M. Lechuga Laura, 2007), dispositivos capaces de detectar en tiempo real y con una alta sensibilidad y selectividad agentes químicos y biológicos.



5.1.2 Liberación controlada de fármacos

La nanomedicina se ha propuesto como una posible solución para el desarrollo de nuevos sistemas de liberación controlada de fármacos. La idea consiste en utilizar nanoestructuras que transporten el fármaco hasta la zona dañada y, solamente cuando han reconocido esa zona, lo liberen como respuesta a un cierto estímulo. (M. Lechuga Laura, 2007) Para ello es necesaria la previa encapsulación de los fármacos para que estos no actúen durante su tránsito por el cuerpo hasta llegar al lugar afectado, de forma que mantengan intactas sus propiedades fisicoquímicas y que se minimicen posibles efectos secundarios en otras zonas del cuerpo. Una vez que el fármaco ha llegado a su destino, debe liberarse a una velocidad apropiada para que sea efectivo, lo cual se puede hacer mediante una variación de ciertas condiciones biológicas en la zona dañada, como pueden ser cambios de pH, o mediante un control preciso de la velocidad de degradación del material encapsulante.

5.1.3 Nanomedicina regenerativa

La nanomedicina regenerativa se ocupa de la reparación o sustitución de tejidos y órganos enfermos o dañados mediante la aplicación de métodos procedentes de la terapia génica, la terapia celular, la dosificación de sustancias biorregenerativas y la ingeniería de tejidos, estimulando los propios mecanismos reparadores del cuerpo humano. Las principales aportaciones de la nanotecnología a la medicina regenerativa están relacionadas con la producción de nuevos materiales y sistemas de soporte, la utilización de células madre embrionarias y adultas y la producción de moléculas bioactivas que sirven como señales de diferenciación celular (M.



Lechuga Laura, 2007). Uno de los mayores logros es el desarrollo de biomateriales con capacidad de imitar a la matriz extracelular, constituyendo un auténtico soporte, idéntico al que aparece de forma natural en las células, sobre el que pueden crecer las células progenitoras para posteriormente implantarlo en el paciente y así reparar o sustituir el órgano dañado. También se pueden utilizar superficies nanoestructuradas que pueden actuar como incubadoras de líneas celulares, favoreciendo el proceso de diferenciación celular.

5.2 Ventajas de la aplicación de la nanotecnología al tratamiento de la diabetes

Como hemos observado, la diabetes es una enfermedad muy difícil de tratar, sobre todo por el estricto régimen farmacéutico que deben seguir los pacientes que padecen de diabetes mellitus, sin importar el tipo. Muchos pacientes abandonan el tratamiento debido a la complejidad que se tiene a la hora de seguir el régimen, al alto costo de los medicamentos, a los desagradables efectos adversos de los fármacos, al difícil traslado, aplicación y resguardo.

El uso de la nanotecnología en el tratamiento de la diabetes ayudaría mucho al buen seguimiento del tratamiento y además a un mejor apego del tratamiento por parte de los pacientes.

Para este tipo de tratamientos se usaría el sistema de fármacos de liberación controlada.

5.2.1 **Fármacos de liberación controlada**

El objetivo general de diseño de un sistema de liberación controlada es fabricar sistemas capaces de liberar fármacos a velocidades constantes durante un período



de tiempo prolongado en un sistema *In vivo* con un patrón de liberación predecible. Entre las ventajas terapéuticas de estos sistemas es tener una menor fluctuación del fármaco en la sangre, la frecuencia de dosificación reducida es un gran beneficio para los pacientes. Gracias a estas ventajas, cada vez más productos orales se formulan y comercializan como productos de liberación controlada, ya que las tecnologías disponibles para fabricar dichos productos han madurado considerablemente, hasta el punto en donde muchos proveedores comercializan excipientes con estos fines. El conocimiento para desarrollar productos orales de liberación controlada está relativamente bien establecido. Los principales mecanismos para controlar la liberación de fármacos incluyen la formación de complejos, la incorporación en sistemas matriciales y sistemas de tipo reservorio. Actualmente existen tres generaciones de medicamentos de liberación controlada. Estas generaciones tienen que ver con la evolución que han tenido estos sistemas a lo largo del tiempo y se enlistan a continuación:

Primera generación: La primera generación de medicamentos de liberación controlada abarca de 1950 a 1980. Esta generación emplea principalmente cuatro tipos de mecanismos para la liberación del fármaco: disolución, ósmosis, difusión e intercambio iónico. Los sistemas controlados por difusión y disolución son los mecanismos más utilizados. El éxito de la primera generación radica principalmente en el desarrollo de las vías oral y transdérmica.

Segunda generación: Estos son menos exitosos; a diferencia de la primera generación, tienen formulaciones de liberación prolongada que utilizan polímeros biodegradables para la liberación de proteínas y péptidos. Durante este período, se desarrollaron sistemas de administración pulmonar para administrar insulina.



Debido a su menor biodisponibilidad, se administran muchas veces más por dosis de lo que se requiere para la inyección parenteral, lo que produce efectos adversos. En la última década de la segunda generación se estudiaron nanopartículas que se dirigen a genes y a tumores. (Shivakalyani, 2021).

Tercera generación: Las nuevas tecnologías para la administración de fármacos se enfocan en moléculas poco solubles en agua, tecnologías no invasivas y para administrar proteínas/ácido nucleico/péptidos, la vectorización utilizando nanotecnología y la liberación sensible a estímulos fisiológicos.” (Shivakalyani, 2021).

En la Figura 16, se describen cada una de las tres generaciones, así como sus principales características.

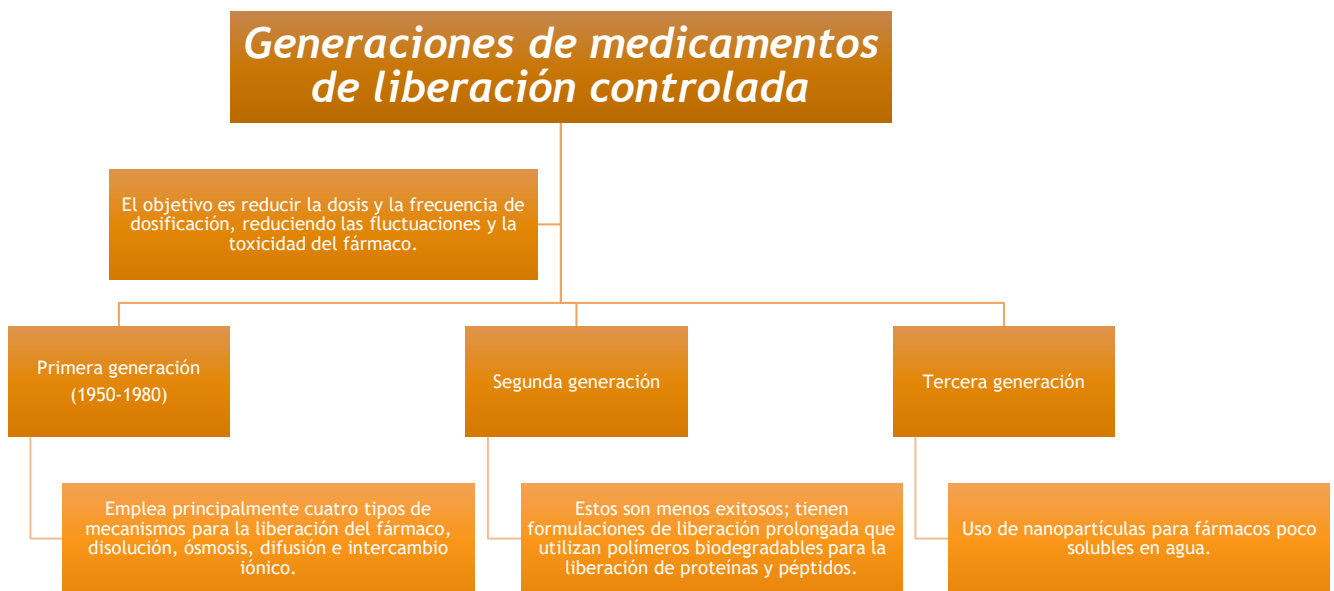


Figura 16: Generaciones de fármacos de liberación controlada y principales características de cada una.

Los sistemas de administración de fármacos de liberación controlada se clasifican según el mecanismo de liberación del fármaco en: sistemas controlados por



disolución, controlados por difusión, controlados por penetración de agua (por presión osmótica y por hinchazón), controlados químicamente y basados en nanopartículas.

Las nanopartículas son originalmente partículas coloidales sólidas de menos de 100 nm que comprenden macromoléculas en las que los fármacos pueden quedar atrapados o unirse químicamente (enlace covalente) para lograr la estabilidad física del fármaco y lograr la propiedad de liberación controlada (Shivakalyani, 2021). Algunos ejemplos de este tipo de sistemas son: nanopartículas metálicas, poliméricas, de arcilla inorgánica y de lípidos sólidos. Las nanopartículas se utilizan para aumentar el efecto terapéutico del fármaco y se pueden utilizar en diferentes vías de administración. Lo que es más importante, la nanopartícula puede llevar el fármaco a un sitio de difícil acceso, ejecutando la liberación controlada del fármaco de manera eficiente, minimizando los efectos adversos.

Entre las ventajas y desventajas que se encuentran dentro de la aplicación de fármacos en nano partículas, se encuentran las descritas en la Tabla 7.

| Tabla 7: Ventajas y desventajas de la aplicación de fármacos con nanopartículas | |
|---|--|
| Ventajas | Desventajas |
| <ul style="list-style-type: none">• Reducción de las fluctuaciones del nivel de fármaco en sangre.• Reducción en la dosis y la frecuencia de administración. | <ul style="list-style-type: none">• Pérdida de flexibilidad para ajustar la dosis.• Riesgo de liberar una dosis alta de fármaco en forma inmediata por una falla del sistema. |



- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Mejora la adherencia de los pacientes al tratamiento (relacionado a la comodidad).• Reducción de los efectos adversos.• Posible mejora en la selectividad de la actividad farmacológica.• Efecto terapéutico prolongado. | <ul style="list-style-type: none">• Riesgo de acumulación. |
|---|--|

- **Métodos de fabricación de nanopartículas lipídicas sólidas**

Las nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) son un sistema de transporte alternativo a los liposomas, polímeros nanopartículas y portadores inorgánicos. Los SLN han atraído una atención creciente en los últimos años por la administración de fármacos, ácidos nucleicos, proteínas, péptidos, nutraceuticos y cosméticos. Estos nanoportadores resultan interesantes para la industria debido a su facilidad de preparación, estabilidad fisicoquímica y escalabilidad. Estas características hacen que los SLN sean atractivos para la fabricación a gran escala. Varios productos con SLN están en ensayos clínicos, y existe una alta posibilidad de que los SLN aumenten rápidamente su presencia en el mercado.

A continuación, se analizarán algunos métodos convencionales para la producción a gran escala de este tipo de nanopartículas.

- Evaporación por emulsificación de disolvente:

La evaporación por emulsificación de disolventes es una técnica de dispersión para producir SLN adecuado para fármacos. Aquí, el fármaco lipofílico y el lípido se disuelven en un disolvente orgánico para producir una solución de lipídica,



transparente y homogénea que es inmiscible en agua. Una vez preparada la fase orgánica, se emulsiona con la cantidad adecuada de agua (fase acuosa) usando un homogeneizador de alta velocidad, dándonos una emulsión gruesa (emulsión o/w). Esta emulsión o/w se convierte en una nanoemulsión con el uso de un homogeneizador de alta presión que descompone los glóbulos en partículas mucho más pequeñas. Para extraer y eliminar los remanentes del disolvente orgánico, la nanoemulsión se mantiene en campana durante la noche con agitación constante. Después de que el disolvente orgánico se evapora, el contenido de lípidos precipita en el baño, formando una nanodispersión (Sakshi V. Khairnar, et al., 2022).

- Nanoprecipitación usando mezcladores estáticos

La nanoprecipitación es un método simple y rápido para producir SLN con un mejor potencial de escalamiento. Este método consiste en disolver el lípido con ayuda de disolventes orgánicos (p. ej., etanol, acetona, etc.) para posteriormente adicionarlos a una fase acuosa, causando la sobresaturación de lípidos sólidos en la mezcla, lo que da como resultado la precipitación de nanopartículas lipídicas sólidas bajo condiciones adecuadas y prácticas. Usando esta técnica, se pueden obtener partículas más pequeñas y homogéneas, por lo que la selección del disolvente debe tener los atributos para difundir al agua en menos tiempo y de forma homogénea (Chung Y. Wong, 2020).

- Ultrasonicación

La ultrasonicación es una técnica de dispersión que se utilizó por primera vez para crear lípidos estables nanodispersiones (Sakshi V. Khairnar, et al., 2022). La ultrasonicación opera dispersando los lípidos fundidos en gotitas diminutas en una fase continua. Este método crea SLN sin usar disolventes orgánicos, es rápido,



simple y eficiente. Sin embargo, tiene la desventaja de necesitar un paso de filtración adicional para eliminar impurezas como metales generados por la ultrasonificación, y con frecuencia se ve obstaculizado por la aparición de micropartículas. La idea detrás de esta técnica es utilizar ondas sonoras para reducir el tamaño de las partículas.

- Doble emulsificación

En este proceso se crea una emulsión W/O mezclando una solución acuosa que consiste en un fármaco con una mezcla de fases oleosas derretidas a una temperatura justo por encima del punto de fusión para obtener una mezcla transparente. Los excipientes se utilizan para estabilizar la emulsión W/O primaria, que se dispersa en la fase acuosa, el cotensoactivo y el tensioactivo con la finalidad de obtener un sistema transparente de doble emulsión W/O/W. La emulsión doble tibia luego se dispersa con agua fría y se enjuaga con un medio de dispersión, lo que da como resultado la creación de SLN.

5.3 Tipos de nanopartículas

Actualmente, debido a los grandes avances que ha tenido la nanotecnología, se ha logrado diseñar diferentes tipos de sistemas constituidos por diversos materiales y con una gran variedad de usos. Lo que hace necesario clasificar a las nanopartículas en función a sus dimensiones, material del que están fabricadas o aplicaciones.

Los tipos de nanopartículas que existen actualmente son:

- En función de sus dimensiones: se clasifican en tres dependiendo del número de “dimensiones” del sistema resultante; nanopartículas unidimensionales,



utilizadas principalmente para chips o revestimientos; nanopartículas bidimensionales, principalmente utilizadas en la preparación de filtros; y las nano partículas tridimensionales, principalmente utilizadas para la fabricación de acarreadores.

- Sistemas nanoportadores: nanopartículas que “acarrear” un principio activo, diseñadas para ser dirigidas a un blanco específico en el organismo y generar un efecto terapéutico.
- Tipos de nanopartículas de otras categorías: Este tipo de partículas se clasifican en función de la morfología, estructura, tamaño y propiedades químicas. La mayoría de los grupos conocidos de nanopartículas son (Shahid, 2022):
 - Nanopartículas a base de carbono
 - Nanopartículas metálicas
 - Nanopartículas de cerámica
 - Nanopartículas semiconductoras
 - Nanopartículas poliméricas
 - Nanopartículas lipídicas

En la Figura 17 se esquematizan los diferentes tipos de nanopartículas desarrolladas hasta la fecha y/o que siguen en investigación para su uso futuro en la medicina.

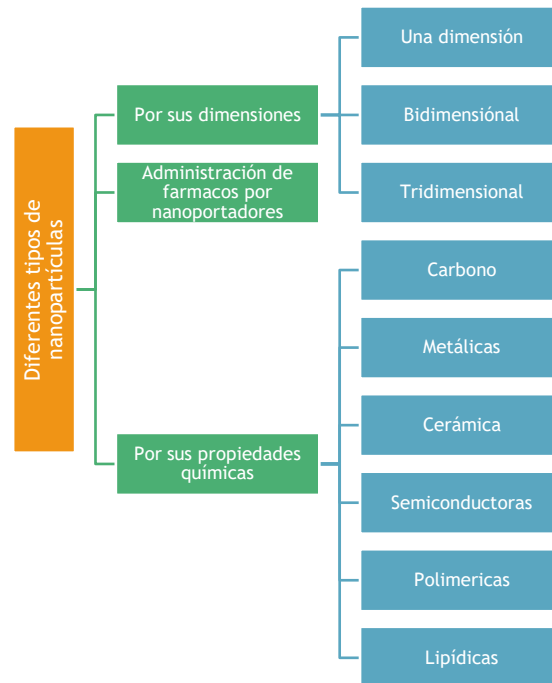


Figura 17: Diferentes tipos de nanopartículas

5.4 Métodos de caracterización de nanopartículas

La caracterización de las nanopartículas es de suma importancia, pues nos proporciona información acerca de la funcionalidad del sistema desarrollado. Entre las características descritas se encuentran:

- **Tamaño de partícula:**

Para la determinación del tamaño de las nanopartículas se utiliza la técnica de dispersión dinámica de luz (DLS).

La DLS es una técnica que se puede utilizar para medir el tamaño de las partículas en suspensión por debajo del intervalo de tamaño micrométrico, normalmente en el intervalo de 10 a 100 nm. La DLS consiste en hacer pasar un haz de luz por medio de un láser a través de la suspensión de la muestra y monitorea los fotones dispersos en ángulos específicos durante intervalos de tiempo cortos.



La dispersión dinámica de luz difiere de la dispersión de luz estática, en que mide las fluctuaciones reales de la intensidad de señal en intervalos de tiempo muy cortos, normalmente utilizando un sistema de autocorrelación. Las partículas pequeñas se mueven rápidamente y generan fluctuaciones rápidas en la intensidad de la dispersión de luz, lo que resulta en funciones de autocorrelación cortas, mientras que las partículas más grandes se mueven más lentamente. La señal es una representación directa del comportamiento de difusión de las partículas en suspensión y, por tanto, se puede utilizar para determinar la distribución del tamaño de partícula de la población. La muestra, donde están localizadas las nanopartículas, se deposita en una celda transparente perfectamente limpia, la muestra deberá ser homogénea, sin ningún tipo de precipitación y esta debe ser traslúcida, para que el láser pueda pasar por la muestra y la luz de este pueda ser dispersada por las nanopartículas y determinar su tamaño (Sourav Bhattacharjee, 2016)

- **Forma de la partícula:**

Los analizadores de forma de partícula se utilizan para caracterizar la forma de las nanopartículas, pero el índice de forma se puede calcular a partir de varios tipos de imágenes microscópicas (Basavaraj, Arindam, Teerapol, 2019).

Esta forma de caracterización se puede hacer de dos maneras, bidimensional y tridimensional, para cada una se utilizan técnicas de identificación diferente; para imagen bidimensional de nanopartículas se utiliza la microscopía electrónica de barrido (SEM) y la microscopía electrónica de transmisión (TEM), con estas técnicas y con la ayuda de su software de análisis de imágenes, se pueden calcular los índices de forma de las partículas. Para la imagen tridimensional se utiliza el



microscopio electrónico de barrido tridimensional (3D SEM), el cual puede medir el grosor o la superficie rugosa de las nanopartículas, lo que no es posible con un microscopio electrónico normal. Dos imágenes microscópicas que están en ángulos ligeramente diferentes brindan información sobre el grosor y la rugosidad geoméricamente mediante analizadores 3D SEM. Es posible medir con precisión la altura y el grosor de diferentes partículas si las nanopartículas están bien dispersas en una superficie plana.

- **Determinación de potencial Z:**

El potencial Zeta es una propiedad física, una magnitud de atracción o repulsión de carga entre las partículas, exhibida por cualquier partícula en suspensión. En otras palabras, se trata de la diferencia de potencial a través de los límites de fase entre los sólidos y los líquidos, es decir, si las fuerzas de atracción son fuertes los coloides se aglomeran y se coagulan haciendo el sistema inestable y si las fuerzas de atracción son débiles, los coloides se mantienen dispersos y hacen un sistema más estable.

Tabla 8: Interpretación de potencial Z

| Potencial Zeta (mV) | Estabilidad |
|---|----------------------|
| 0 a ± 5 | Coagulación rápida |
| ± 10- ± 30 | Inestabilidad |
| ± 30- ± 40 | Estabilidad moderada |
| ± 40- ± 60 | Buena estabilidad |
| Más de ± 60 | Muy estable |



El potencial Zeta se puede utilizar para optimizar las formulaciones de suspensiones y emulsiones. Conocer el potencial Zeta puede reducir el tiempo necesario para producir formulaciones de prueba de los distintos materiales. También es una gran ayuda prediciendo la estabilidad a largo plazo de los materiales y evita el envejecimiento acelerado de los materiales. (Infinitia Industrial Consulting, 2020).

Para la determinación del potencial Z se utilizan principalmente dos técnicas, dispersión de luz electroforética y el fenómeno electroacústico.

La dispersión de luz electroforética tiene como principal principio físico a la electroforesis. Consiste en introducir una suspensión o disolución en una celda que contiene dos electrodos. Se aplica un campo eléctrico a los electrodos, y las partículas o moléculas que tienen una carga neta, o más estrictamente un potencial zeta neto migrarán hacia el electrodo de carga opuesta a cierta velocidad, fenómeno conocido como movilidad. Las partículas móviles durante la electroforesis dispersan un láser incidente, esta luz tiene una frecuencia diferente a la del láser original y el cambio de frecuencia es proporcional a la velocidad de las partículas, este fenómeno se le conoce como desplazamiento Doppler.

El fenómeno electroacústico consiste en aplicar un campo eléctrico de alta frecuencia, esto hará oscilar a las partículas de la muestra, dicha oscilación dependerá de su tamaño y su potencial Z. La oscilación se analiza en magnitud y ángulo de fase.

Además de la determinación del potencial Z, también es importante examinar cada uno de los factores que puedan influir en el potencial como puede ser el pH, la fuerza



iónica y concentración, factores muy importantes para el diseño de formulaciones farmacéuticas (Sourav Bhattacharjee, 2016).

- **Liberación *In Vitro*:**

Un aspecto importante de las nanopartículas como vehículo para la administración de fármacos es comprender la forma y el nivel en que se liberan los fármacos. Los estudios del perfil de liberación se realizan de manera bastante análoga a los ensayos de determinación de la eficiencia de encapsulación, que se mide durante un intervalo de tiempo para elucidar el mecanismo de liberación. Se reportan numerosas técnicas para determinar el patrón de liberación *in vitro* del material encapsulado a partir de nanopartículas, algunas de ellas son las siguientes:

- I. Celdas de difusión compartimentadas con membranas artificiales o biológicas.
- II. Agitación seguida por centrifugación/ultra centrifugación.
- III. Método de ultrafiltración o filtración centrífuga
- IV. Difusión a través de bolsa de diálisis.
- V. Método de bolsa de diálisis inversa.

Generalmente, el estudio de liberación de fármacos se determina bajo agitación y centrifugación controladas. Principalmente, la liberación del fármaco de las nanopartículas tiene lugar a través de cinco mecanismos probables: (a) liberación del API adherido a la capa exterior, (b) difusión a través de la matriz polimérica, (c) difusión controlada por membrana, (d) erosión de las nanopartículas o (e) combinación de los procesos de difusión y erosión. (Akhlesh, 2019).



5.5 Sistemas nanotecnológicos aplicados al tratamiento de diabetes

Actualmente en el mercado no existen tratamientos con nanotecnología para la diabetes, esto es debido a que muchos de los tratamientos están en etapas tempranas de desarrollo, es decir, en fases preclínicas.

En la siguiente tabla se presentan 5 artículos de investigación, no mayores a 10 años, que presentan algunos tratamientos y formulaciones que han tenido buenos resultados.

Tabla 9: Sistemas nanotecnológicos en el tratamiento a la diabetes.

| Tipo de sistema/fármaco | Ventajas (Descripción) | Referencia |
|---|--|---|
| 1. Nanotecnología en la administración de insulina para el manejo de la Diabetes | <ul style="list-style-type: none"> • Ingesta oral • 18 horas de efecto • Liberación prolongada. | <p>Greish Khaled y Taurin Sebastien, (2019), “Nanotechnology in Insulin Delivery for management of diabetes”. Bentham Sciene. Recuperado el 11 de noviembre de 2021 de PubMed.</p> |
| | | <p>Patiño- Herrera Rosalba, Louvier- Hernández José Francisco, et al. (2019). “Prolonged reléase of</p> |



| | | |
|---|---|--|
| <p>2. Nanopartículas de SiO₂ para liberación de metformina.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Mayor duración del efecto del fármaco y durante más tiempo. • Pocas ingestas de la dosis al día. | <p>metformin by SiO₂ nanoparticles pellets for type II diabetes control.” Elservier: European Journal of pharmaceutical Sciences. Recuperado el 3 de noviembre de 2021 de PubMed</p> |
| <p>3. El papel de los polisacáridos de recursos naturales en el diseño de micro y nanopartículas de insulina oral destinadas al tratamiento de la diabetes mellitus: una revisión</p> | <p>Revisión de artículos variados dónde se recaudan diferentes formulaciones para la creación de formas de administrar insulina de manera oral.</p> | <p>Andreia Bagliotti Meneguín et al (2021), “The role of polysaccharides from natural resources to design oral insulin micro- and nanoparticles intended for the treatment of <i>Diabetes mellitus</i>: A review” Elservier: European Journal of pharmaceutical Sciences. Recuperado el 01 de noviembre de 2021 de PubMed.</p> |



| | | |
|--|---|---|
| <p>4. Nanotecnología en terapias de reemplazo celular para la diabetes tipo I</p> | <p>Uso de la nanotecnología para la regeneración de las células productoras de insulina en el páncreas.</p> | <p>Alexander U et al (2019), “Nanotechnology in cell replacement therapies for type I diabetes” Elsevier: European Journal of pharmaceutical Sciences. Recuperado el 31 de octubre de 2021 de PubMed.</p> |
| <p>5. Liberación controlada de clorhidrato de metformina Nanofibras núcleo-caparazón proteína sarcoplásmica de pescado</p> | <ul style="list-style-type: none"> • No tóxicas. • Mayor compatibilidad. • Un buen efecto anti hiperglucémico. • Pocas ingestas al día. | <p>Su Sena Et al (2019) “Controlled Release of Metformin Hydrochloride from Core-Shell Nanofibers with Fish Sarcoplasmic Protein” medicina MDPI, recuperado el 5 de noviembre de 2021 de PubMed.</p> |

De estos cinco artículos se seleccionaron dos, estos artículos se escogieron debido a que son sistemas de liberación controlada por vía oral, esto los hace de administración fácil y cómoda, estos son: “Nanotecnología en la administración de insulina para el manejo de la diabetes” y “Nanopartículas de SiO₂ para la liberación de metformina”. También se seleccionaron estos dos artículos ya que ambas propuestas pueden utilizarse tanto en diabetes tipo I como tipo II, además utilizan



insulina, hormona que, hasta la fecha, no se puede administrar de forma oral debido a que esta no logra ejercer su acción al ser degradada en el estómago.

5.5.1 Ejemplos de la aplicación de nanotecnología en fármacos utilizados para el tratamiento de la diabetes

Uno de los principales tratamientos para el manejo de la diabetes tipo I durante muchos años ha sido la administración de insulina o sus derivados. Su dosificación se realiza a través de inyecciones intramusculares, haciendo la administración muy incómoda para los pacientes que tienen este padecimiento. Durante mucho tiempo se ha analizado la posibilidad de hacer la administración de insulina por vía oral, por ser una forma más cómoda, amigable, indolora y nada invasiva, asegurando un mejor apego al tratamiento por parte de los pacientes y, sumado a esto, una presentación oral es mucho más fácil de transportar y almacenar. El inconveniente de la administración oral es la degradación que sufre la insulina al entrar al estómago, esto hace que menos del 0.5% de la insulina administrada logre entrar al torrente sanguíneo, haciendo que la concentración de insulina disponible para generar su efecto no sea la suficiente. Estas barreras fisiológicas y la poca biodisponibilidad de la insulina oral han hecho que se desarrollen diversas opciones de formulación para aumentar su biodisponibilidad y una liberación controlada, para que la insulina genere su efecto por más tiempo, sin riesgo de hipoglucemia severa que ponga en riesgo a los pacientes. Recientemente, se desarrollaron nanopartículas para promover la administración oral de insulina. Estos sistemas consisten en nanoesferas donde la insulina se distribuye uniformemente dentro de la matriz polimérica o nanocápsulas donde la insulina está dentro de un núcleo, en



donde los polímeros funcionan como una membrana, cuya función consiste en proteger la insulina del pH presente en el estómago, así como de la liberación de la hormona al momento en que las nanopartículas lleguen al torrente sanguíneo.

En el caso de la diabetes tipo II, el principal fármaco utilizado para su tratamiento es la Metformina, un fármaco de la familia de las biguanidas capaz de reducir la concentración de glucosa en el torrente sanguíneo y eliminado por medio de la orina. Por este tipo de características, la metformina es uno de los principales fármacos utilizados para el tratamiento de la diabetes tipo II. La administración de metformina consiste en la toma una tableta antes de cada comida, cuidando respetar el mismo horario. Por las características del tratamiento, los pacientes de diabetes tipo II tienden a no cumplir adecuadamente con el régimen de administración. Los tratamientos de diabetes tipo II son más cómodos que los tratamientos de tipo I, sin embargo, se ha visto la posibilidad de hacer un tratamiento de liberación prolongada con nanopartículas de dióxido de sílice, de esta manera con una sola ingesta el efecto de la metformina podría durar el tiempo suficiente para que el paciente pueda comer a las horas que desee sin la preocupación de sufrir una hiperglucemia.

Los tratamientos para la administración oral de insulina para diabetes tipo I se clasifican de acuerdo con el tipo de polímero del que están fabricadas las nanopartículas, estos pueden ser polímeros naturales o sintéticos. Para el tratamiento con metformina se encuentran, por ejemplo, las nanopartículas de dióxido de sílice.

Los polisacáridos y algunas proteínas son los polímeros naturales más utilizados en la administración oral de insulina, estos polímeros comparten características como:



inocuidad, biocompatibilidad y alta capacidad para ser biodegradados. Algunos polímeros naturales con los cuales se han hecho nanopartículas para la administración oral de la insulina son los siguientes:

- Quitosano

El quitosano es un polisacárido catiónico no tóxico que logra adherirse a la mucina debido a su fuerte afinidad electrostática, provocando la apertura de las uniones epiteliales estrechas. Es un polisacárido natural biodegradable, biocompatible y con buenas propiedades de adhesión. Un ejemplo de la aplicación de este polímero, es la encapsulación de insulina en nanopartículas de quitosano / heparina. “Este estudio utilizó una dosis de 60 UI / kg que redujo la glucemia media en un 30% durante 2 h después de la administración de insulina y duró 4 h; también proporcionó un 50% menos de glucosa en sangre a las 3 h después de la administración.” (Greish y Taurin, 2019).

- Alginato

El alginato es un nanoportador no tóxico y biodegradable obtenido de las algas pardas marinas. Está compuesto por residuos de ácido 1,4-enlazado- β -D-manurónico y ácido α -L-gulurónico, los cuales forman complejos polielectrolíticos con policationes como el quitosano.

Las nanopartículas de alginato cargadas de insulina se prepararon mediante la congelación ionotrópica con cloruro de calcio, seguida de una complejación entre alginato y quitosano, obteniéndose así partículas con un tamaño promedio de 748 nm.

El efecto farmacológico de estas nanopartículas se evaluó en ratas diabéticas a dosis de 50 y 100 UI / kg y mostró una reducción significativa de BGL (nivel de



glucosa en sangre) en más del 40% con dosis de 50 UI / kg y 100 UI / kg, mientras que el efecto hipoglucemiante se mantuvo durante 18 h (Greish y Taurin, 2019).

Estos dos polímeros de origen natural han sido los que han proporcionado mejores resultados en el sistema de administración oral de insulina, principalmente debido a la gran facilidad que tienen de pasar por el estómago protegiendo a la insulina del pH bajo, además de su buena capacidad de atravesar las paredes epiteliales para liberar la insulina al torrente sanguíneo.

En el caso de los polímeros sintéticos, se ha utilizado principalmente Poli- ϵ caprolactona (PCL), ácido poliláctico glicólico (PLGA) y poliláctico (PLA), debido a su buena biocompatibilidad y biodegradabilidad.

- Ácido poliláctico glicólico (PLGA)

El ácido poliláctico glicólico (PLGA) es un biopolímero biodegradable sintético de poliéster alifático. Las nanopartículas de PLGA han mostrado tener la ventaja de poder atravesar el tubo digestivo y ser absorbidas por los parches de Peyer y por las células M del intestino. Este tipo de nanopartículas se han utilizado ampliamente debido a su capacidad para liberar fármacos de forma controlada. En el 2019, el grupo de Greish y Taurin administró nanopartículas de PLGA cargadas con insulina, encontrando en los resultados una caída rápida en los niveles de glucosa en sangre durante un máximo de 24 h.

Aunque se ha demostrado que la capacidad de liberación controlada de insulina utilizando nanopartículas de PLGA ha sido buena, el principal desafío de estas nanopartículas es el monitoreo de la cantidad de insulina liberada por día. Este



monitoreo es muy importante, ya que la cantidad liberada podría comprometer el control glucémico del paciente.

- Poli- ϵ caprolactona (PCL)

Es un polímero de poliéster biodegradable semicristalino con propiedades viscoelásticas superiores, capaz de generar un ambiente menos ácido durante la degradación en comparación con PLGA. En el 2019 el grupo de Greish y Taurin encontró que “Estos vehículos utilizados para administrar insulina por vía oral demostraron un efecto hipoglucémico prolongado significativo tanto en ratas diabéticas como en ratas normales.” (Greish y Taurin, 2019).

- Nanopartículas de insulina dirigida

En el 2017 Dong y colaboradores desarrollaron dos nanopartículas dirigidas a células calciformes, una con cloruro de N-trimetil quitosano (TMC), modificado con un péptido, CSKSSDYQC (CSK), dirigido a la insulina y una nanopartícula preparada con PLA-PLÉG (ácido poliláctico- polietilenglicol) y Fc de IgG policlonal humano, esta nanopartícula estaba dirigida al receptor Fc neonatal (FcRn) con un tamaño de 63 nm. Ambas nano partículas mostraron un efecto hipoglucémico significativo en animales diabéticos después de una administración oral.

Por otro lado, se desarrolló un tratamiento de metformina utilizando dióxido de sílice. El objetivo de estas nanopartículas es formar gránulos cuasi esféricos recubiertos con cinco capas de quitosano, el quitosano actúa como barrera para prolongar la liberación de metformina, estos gránulos cuentan con un diámetro de 220 ± 64 nm. Se demostró que estos gránulos son útiles para la liberación controlada de metformina, ya que la liberación del fármaco se retrasó de manera significativa a lo largo del tiempo, esto es debido al recubrimiento de quitosano y a que la metformina



está unida electrostáticamente a las nanopartículas. Se utilizó metformina debido a que es un fármaco que no genera hipoglucemia y ayuda a controlar los niveles de glucosa en sangre. El sistema nanoparticulado demostró ser eficiente a pH bajo, teniendo una liberación prolongada y manteniendo su efecto durante 17 horas. Este sistema podría ayudar a los pacientes a tener un efecto más prolongado de la metformina en una sola toma al día e impedir que el paciente tenga una ingesta excesiva o mínima de metformina como sucede con algunos de los tratamientos actuales.

Para la fabricación de las nanopartículas se mezcló brevemente el cuarzo y el carbonato de sodio con una relación molar de 1:1, la mezcla se fundió a una temperatura de 1460 °C durante 2h para formar dióxido de carbono y silicato de sodio (Na_2SiO_3), después el silicato de sodio se disolvió en agua en un reactor de alta presión.

Por otro lado, se preparó una segunda disolución con 2.4 g de poli(etilenglicol)-poli(propilenglicol)- poli(etilenglicol) en 120 mL de HCl 3 M y se mantuvo en agitación a una temperatura de 40°C hasta obtener un sistema transparente. Luego se incorporó lentamente la solución de silicato de sodio, se agitó durante 1 minuto y se mantuvo en reposo durante 20 h a 40 ° C. Posteriormente la suspensión se calentó a 100 ° C en un matraz de teflón durante 24 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua, se secó, calcinó durante 6 h a 550 ° C y finalmente se trituró en un mortero de ágata. (Dong y col. 2017).

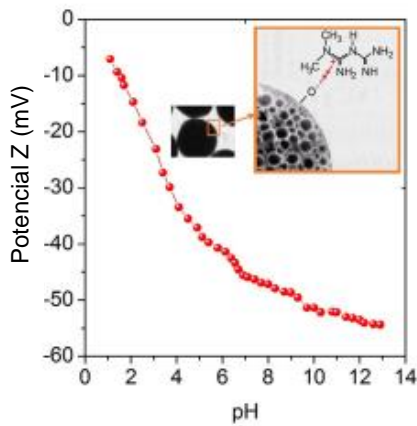


Figura 18: Potencial zeta dependiendo del pH, el recuadro es una adsorción representativa de metformina en MSNP por cargas electrostáticas. (Patiño- Herrera, Louvier- Hernández, et al. 2019).

Como método de caracterización se utilizó la técnica de dispersión dinámica de luz para obtener el tamaño de partícula y el potencial Z. Obteniéndose un tamaño de partícula promedio de 633 nm. En el caso del potencial Z de las MSNPs (nanopartículas de sílice mesoporosas), se realizó el análisis a diferentes valores de pH, esto para poder obtener su estabilidad tras su administración. Los resultados obtenidos son

indicativos de que la estabilidad es prometedora. Debido a la eficiencia de carga y la estabilidad que tiene la metformina al estar protonada, esta puede ser adsorbida en la superficie de las partículas por fuerzas electrostáticas, ver Figura 18. Así se demostró que las MSNPs pueden ser utilizadas como vehículo para la liberación de metformina, debido a su capacidad de adsorberse en la superficie y los poros de las nanopartículas, esto permite que la metformina se aloje en la nanopartícula hasta su liberación en las condiciones adecuadas. Las propiedades químicas y físicas de estas permiten nuevas formas de liberación de los principios activos transportándolos al lugar de interés controlando la dosis sin causar daños colaterales.

En cuanto a la metodología, para cargar la metformina en las nanopartículas se realizó una mezcla de 0.1g de las MSNP con 10 mL de solución de metformina a diferentes concentraciones (10, 50, 100, 200 y 400 ppm) y a diferentes valores de pH (1, 7 y 13). Para los valores más altos de pH se agregó NaOH 0.1 M y para los más bajos HCl 0.1 M. Esta mezcla se dejó en agitación durante 24 horas,



permitiendo así que la mezcla de metformina fuera absorbida por las MSNP, haciendo que las nanopartículas se carguen del principio activo, esto se logra gracias a la porosidad de las nanopartículas. Para la separación de las nanopartículas con la metformina no absorbida se realizó una filtración al vacío. “Se encontró que la adsorción de metformina en las partículas de silicio mesoporoso aumenta proporcionalmente con relación a la concentración del fármaco; 400 ppm fue la concentración más alta probada y fue posible adsorber 170 mg / g a un pH de 7 ya que bajo esta condición la metformina está en su forma monoprotonada”. (Patiño- Herrera, Louvier- Hernández, et al. 2019). Estas condiciones generaron un entorno favorable para la absorción, esto porque la metformina es atraída por la carga negativa de la superficie de las nanopartículas de sílice.

Para el proceso de fabricación de los pellets se tomaron las nanopartículas previamente sometidas a la absorción de metformina y se mezclaron 1.17 g y 0.3 g de solución de quitosano (1.0 g de quitosano en 20 mL de ácido acético al 1% agitada durante 12 horas). Al mezclarse se generó una pasta la cual se vertió en moldes de politetrafluoroetileno. Los moldes se almacenaron a 37°C para después desmoldarlos y colocarlos en una malla de politetrafluoroetileno y dejarlos secar durante 12 horas a 37°C. A estos pellets se les aplicó una cobertura de quitosano sumergiéndolos en la disolución antes mencionada dejándolos secar en una malla de politetrafluoroetileno y permitiéndoles secarse durante 2 horas a 25°C y una hora en 37°C, esto se repitió cinco veces para generar un recubrimiento grueso para retrasar la liberación de la metformina en el organismo.

Para la determinación de la liberación de metformina, por cada tres pellets se adicionó solución de ácido clorhídrico (pH= 1.2, 3, 6 o 7) en proporción 0.1 g / 5 mL.



Se obtuvieron los perfiles de liberación tomando muestras independientes y lecturas cada 30 min, durante 17 h, simulando el proceso de desorción de metformina en el organismo humano. Con la finalidad de asegurar la homogeneidad del medio, el sistema se mantuvo bajo agitación constante durante todo el estudio.

Para lograr una administración eficiente de metformina se debe evitar la liberación en el estómago, ya que no es un sitio óptimo para la absorción. Con este objetivo se utilizan vehículos sensibles a pH para la administración oral.

“El pH del estómago en reposo es de 3,5 a 4, mientras que durante la digestión es de 1,2 a 1,3; el pH intraluminal cambia rápidamente a pH ~ 6 en el duodeno, luego aumenta gradualmente en el intestino delgado de 6 a 7,4 en el íleon terminal y desciende a 5,7 en el ciego; luego aumenta progresivamente hasta alcanzar 6,7 en el recto.” (Patiño- Herrera, Louvier- Hernández, et al. 2019).

La concentración de metformina liberada se cuantificó cada 30 min mediante espectrofotometría UV-vis. Si el pH era 1,2, había una liberación inicial de aproximadamente el 47%; mientras que a pH 7 fue aproximadamente del 11%, a este pH la liberación de metformina se mantuvo con solo el 41% del fármaco liberado después de 17 h; Sin embargo, a pH 1,2 después de 12 h, se liberó toda la metformina adsorbida. Debido al recubrimiento de los gránulos con quitosano existe un período de tiempo en el que no hay liberación de metformina, su liberación comienza a las 4 h de exposición a la solución de pH 7; mientras que a pH 1.2 su liberación inicia a 1.5 h de exposición a la solución ácida, esto se debe a que a este pH la metformina adquiere la forma bi-protonada, haciendo inestable la unión con las partículas de MSNPs. Se deben suministrar pequeñas cantidades de fármaco y



retrasar su liberación el mayor tiempo posible a través de los gránulos formados con MSNPs-Metf y recubiertos con quitosano.

Aunque todos estos sistemas de liberación controlada de insulina y de metformina todavía se encuentran en pruebas de investigación, *in vivo* e *in vitro*, se ha logrado observar un avance significativo y resultados muy prometedores, en el caso de la insulina, se han logrado crear métodos muy eficientes para poder administrarla de manera oral lo cual representa un avance significativo. En el caso de la metformina se ha logrado prolongar hasta por 17 horas su efecto. A continuación, se presenta en la tabla 10 un resumen de cada uno de los tratamientos.



Tabla 10. Tratamientos con nanopartículas para la diabetes

| Nombre del artículo | Principio activo | Material de la nanopartícula | Forma de administración | Descripción del tratamiento |
|--|-------------------------|---|--------------------------------|---|
| <i>Nanotechnology in insulin delivery for management of diabetes</i> | Insulina | <ul style="list-style-type: none"> • Quitosano • Alginato • PLGA • PCL • TMC | Oral | <ul style="list-style-type: none"> • Quitosano Reducción de glucemia a un 50%, duración de 5 horas <ul style="list-style-type: none"> • Alginato Efecto hipoglucémico durante 18 horas <ul style="list-style-type: none"> • PLGA Reducción de glucosa en sangre hasta por 24 horas <ul style="list-style-type: none"> • PCL Buen efecto hipoglucémico en ratas diabéticas y ratas sanas <ul style="list-style-type: none"> • TMC Administración oral con buen efecto hipoglucémico en animales diabéticos. |
| <i>Prolonged release of metformin by SiO2 nanoparticles pellets for type II diabetes control</i> | Metformina | Dióxido de sílice | Oral | Duración de hasta 17 horas en una sola ingesta, buena estabilidad a pH's bajos. |



6 Conclusiones

- Como se mostró durante el desarrollo de este texto, existen una gran cantidad de desarrollos nanotecnológicos encaminados al tratamiento de la diabetes, sin embargo, actualmente la mayoría se encuentran en fase experimental. Entre los avances más significativos de estos tratamientos se encuentra la posibilidad de una administración oral de insulina sin comprometer la función de la hormona al pasar por el tracto digestivo y de mantener el efecto de esta, sin el peligro de provocar una hipoglucemia severa. También se ha logrado aumentar la duración del efecto de la Metformina en una sola ingesta de este fármaco, este para su uso en pacientes con diabetes tipo II.
- A lo largo del presente trabajo se describió a la diabetes como una enfermedad que año con año ha cobrado la vida de miles de mexicanos, posicionándose entre las principales causas de muerte en el país. Además, México se encuentra entre los 10 países con más casos de diabetes en el mundo y se espera que año con año, la cifra de casos diagnosticados siga aumentando.
- Actualmente en México se tiene una gran variedad de tratamientos para el control de la diabetes los cuales se dividen por su mecanismo de acción y por el tipo de diabetes que padezca el paciente, sin embargo, los tratamientos más utilizados son el uso de insulina o derivados por vía intramuscular para pacientes con diabetes tipo I y Metformina para los pacientes con diabetes tipo II.



- Una de las características principales para el uso de sistemas nanoparticulados es la comodidad y la eficiencia que estos sistemas pueden llegar a tener, además de ser sistemas con un efecto terapéutico prolongado y puede reducir la toxicidad de los fármacos evitando la aparición de efectos adversos.
- La principal aplicación de nanotecnología en el tratamiento de la diabetes es en el desarrollo de fármacos de liberación controlada con metformina e insulina, ya que estos sistemas tienen una forma de aplicación cómoda y aseguran un mejor control en la dosificación del principio activo, una mayor duración del efecto y reduce el peligro de la aparición de efectos tóxicos en el paciente.

7 Perspectivas

En general, estos nuevos tratamientos tienen un futuro prometedor, sin embargo, aún es muy pronto para su implementación. Como se puede observar, la gran mayoría de estos sistemas aún se encuentran en fases muy tempranas de desarrollo con estudios que únicamente miden su liberación en pruebas *in vitro*, su acción y efecto en modelos animales (ratas diabéticas) y aunque han tenido resultados muy prometedores, presentando una liberación y un efecto prolongados, aún es muy pronto para hacer pruebas clínicas en voluntarios humanos.

Uno de los mayores avances de este tipo de estudios es la administración de insulina por vía oral. La forma de administración de insulina o sus derivados de forma oral ayudarán mucho a los pacientes para tener un tratamiento más cómodo



y con un mejor seguimiento. De igual manera facilitarán el transporte y almacenamiento del tratamiento, tanto a los pacientes como a la industria farmacéutica, ya que esto reduciría de manera importante los costos y el paciente podría transportar sus medicamentos de una manera más cómoda, sin el miedo a que la insulina o el derivado pierda su efecto (se desnaturalice).

Es importante recalcar que, aunque se ha tenido un avance significativo en el desarrollo de los tratamientos contra la diabetes, la mejor manera de tratarla siempre será un cambio radical en los hábitos de cada persona, una dieta balanceada y sana, actividad física constante y no consumir muchas bebidas con altos niveles de glucosa. Teniendo este tipo de hábitos se puede reducir de manera muy significativa la cantidad de personas que lleguen a desarrollar esta enfermedad y en el caso de las personas con diabetes, este tipo de hábitos lograrán que la enfermedad se mantenga controlada, impidiendo así que la salud del paciente este más comprometida. Es por esto que es muy importante divulgar de manera correcta los riesgos y las causas de la diabetes, así como de su prevención a todas las personas, en particular a los más jóvenes, para que así puedan prevenirla desde edades muy tempranas.



8 Referencias

- 1) Adepu, S.; Ramakrishna, S. (2021) Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions. *Molecules*, 26, 5905. <https://doi.org/10.3390/molecules261959054>
- 2) Akhlesh K. Jain & Suresh Thareja (2019) In vitro and in vivo characterization of pharmaceutical nanocarriers used for drug delivery, *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 47:1, 524-539, DOI: 10.1080/21691401.2018.1561457
- 3) Alexander U et al (2019), "Nanotechnology in cell replacement therapies for type I diabetes" Elsevier: *European Journal of pharmaceutical Sciences*. Recuperado el 31 de octubre de 2021 de PubMed.
- 4) Andreia Bagliotti Meneguín et al (2021), "The role of polysaccharides from natural resources to design oral insulin micro- and nanoparticles intended for the treatment of *Diabetes mellitus*: A review" Elsevier: *European Journal of pharmaceutical Sciences*. Recuperado el 01 de noviembre de 2021 de PubMed.
- 5) Bermejo Sheila, Pascual Julio, Soler María Jose (2017). *Nuevas oportunidades en el tratamiento antidiabético oral en el paciente con enfermedad renal crónica* (Disponible en línea) Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-nuevas-oportunidades-el-tratamiento-antidiabetico-articulo-X1888970017620622#:~:text=Los%20inhibidores%20de%20la%20alfa%2D>



[glucosidasa%20\(acarbosa%20y%20miglitol\).sin%20inducir%20riesgo%20de%20hipoglucemias](#) (Consultado el: 6 de febrero de 2022).

- 6) Brunton Laurence L., Lazo John S., Parker Keith L (2006). “*Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica*”. Undécima Edición. McGraw Hill, México: DF.
- 7) Celorrio, M., Méndez, A. y Portero, R. (2007). *Nanotecnología en medicina*, España: Sevilla.
- 8) CONICET (2010). *Los sistemas de liberación modificada de fármacos* (Disponible en línea) Disponible en: <https://bahia blanca.conicet.gov.ar/boletin/boletin29/indexb452.html> (Consultado el 25 de julio de 2022).
- 9) Corrales, Patricia. Sociedad española de bioquímica y biología molecular (2020). *En el mismo centro de la diabetes: la célula beta del páncreas* (Disponible en línea) Disponible en: <https://web2020.sebbm.es/web/es/web/es/divulgacion/rincon-profesor-ciencias/articulos-divulgacion-cientifica/3760-en-el-mismo-centro-de-la-diabetes-la-celula-beta-del-pancreas> (Consultado el: 15 de marzo de 2022).
- 10) Diabetes Education Online (2021). *Tipos de Insulina* (Disponible en línea) Disponible en: <https://dte.ucsf.edu/es/tipos-de-diabetes/diabetes-tipo-2/tratamiento-de-la-diabetes-tipo-2/medicamentos-y-terapias-2/prescripcion-de-insulina-para-diabetes-tipo-2/tipos-de-insulina/> (Consultado el 25 de noviembre de 2021).
- 11) Diabetes Education Online (2022). *Tabla de medicamentos* (Disponible en línea) Disponible en: <https://dte.ucsf.edu/es/tipos-de-diabetes/diabetes-tipo-2/tratamiento-de-la-diabetes-tipo-2/medicamentos-y-terapias-2/prescripcion-de-insulina-para-diabetes-tipo-2/tipos-de-insulina/>



[2/tratamiento-de-la-diabetes-tipo-2/medicamentos-y-terapias-2/terapias-no-insulinicas-para-la-diabetes-tipo-2/tabla-de-medicamentos/](#) (Consultado el 25 de mayo de 2022).

12) Dirección general de epidemiologías (2019). *Informe Trimestral de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria Diabetes Mellitus Tipo 2, cuarto trimestre* (Power Point). Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/566068/BOL_DMT2_4TOT_RIM_2019.PDF (Consulta el: 15 de enero de 2022).

13) Dirección general de epidemiologías (2021). *Informe Trimestral de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria Diabetes Mellitus Tipo 2, tercer trimestre* (Power Point). Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/674841/InformeSVEHDMT_23erTrimestre2021.pdf (Consulta el: 8 de enero de 2022).

14) Federación mexicana de diabetes, A.C. (2015). *La disfunción del páncreas en la diabetes tipo 1 y 2* (Disponible en línea). Disponible en: <https://fmdiabetes.org/prevalencia-diabetes-tipo-1-mexico/> (Consultado el: 15 de marzo de 2022).

15) Federación mexicana de diabetes, A.C. (2020). *Costo del tratamiento farmacológico para la diabetes en México* (Disponible en línea). Disponible en: <https://fmdiabetes.org/costo-del-tratamiento-farmacologico-la-diabetes-mexico/> (Consultado el: 05 de mayo de 2022).

16) Federación mexicana de diabetes, A.C. (2020). *Prevalencia de Diabetes tipo 1 en México* (Disponible en línea). Disponible en:



<https://fmdiabetes.org/prevalencia-diabetes-tipo-1-mexico/> (Consultado el:

05 de febrero de 2022).

17) Fernández-Tresguerres et al (2005). *“Fisiología Humana”*, tercera edición, MC Graw Hill, México.

18) Foladori Guillermo (2005). *Nanotecnología: ¿beneficios para todos o mayor desigualdad?* (Disponible en línea) Disponible en:

[https://ridaa.unq.edu.ar/bitstream/handle/20.500.11807/577/03-](https://ridaa.unq.edu.ar/bitstream/handle/20.500.11807/577/03-R2005v11n21.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

[R2005v11n21.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://ridaa.unq.edu.ar/bitstream/handle/20.500.11807/577/03-R2005v11n21.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Consultado el: 5 de agosto de 2022).

19) Futuro eléctrico (2020). *Nanotecnología | Las mejores soluciones vienen en materiales pequeños* (Disponible en línea) Disponible en:

https://futuroelectrico.com/nanotecnologia/#Ventajas_y_desventajas_de_la_nanotecnologia (Consultado el 20 de junio de 2022).

20) Gary D. Hammer y Stephen J. McPhee, (2015) *“Fisiopatología de la enfermedad. Una introducción a la medicina clínica”*, Séptima edición, MC Graw Hill, México.

21) Gobierno de México (2020). *Diabetes en México* (Disponible en línea).

Disponible en: <https://www.insp.mx/avisos/3652-diabetes-en-mexico.html>

(Consultado el: 20 de enero de 2022).

22) Gonzáles Bautista Xochiquetzalli (2022). *La nanotecnología en el medio ambiente* (Disponible en línea) Disponible en:

<https://www.diclab.com.mx/noticias/avisos/item/la-nanotecnologia-en-el-medio-ambiente> (Consultado el: 15 de septiembre de 2022).



- 23) Greish Khaled y Taurin Sebastien, (2019), “Nanotechnology in Insulin Delivery for management of diabetes”. Bentham Sciene. Recuperado el 11 de noviembre de 2021 de PubMed.
- 24) Iberdrola (2020). *Nanotecnología: una pequeña solución a los grandes problemas* (Disponible en línea) Disponible en: <https://www.iberdrola.com/innovacion/aplicaciones-nanotecnologia> (Consultado el 20 de junio de 2022).
- 25) INEGI (2019). *Estadística de defunciones registradas 2019* (PDF) Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/programas/mortalidad/doc/defunciones_registradas_2019_nota_tecnica.pdf (Consultado el 05 de abril de 2022).
- 26) INEGI (2021). *Características de las defunciones registradas en México durante 2021* (PDF) Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2022/dr/dr2021_07.pdf (Consultado el 05 de abril de 2022).
- 27) Infinitia Industrial Consulting (2020). *Potencial Zeta ¿Qué es y cuáles son sus aplicaciones?* (Disponible en línea) Disponible en: <https://www.infinitiaresearch.com/noticias/potencial-zeta-que-es-aplicaciones/> (Consultado el 13 de diciembre de 2022).
- 28) INTERNATIONAL FEDERATION OF DIABETES (2019). *Atlas de la diabetes de la DIF*. Novena Edición.
- 29) INTERNATIONAL FEDERATION OF DIABETES (2020). *Atlas de la diabetes de la DIF*. Décima Edición.



- 30) Jürgen Harreiter, Michael Roden (2019). “Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention”, DOI: <https://doi.org/10.1007/s00508-019-1450-4> (Consultado el: 5 de enero de 2023).
- 31) Khairnar, S.V.; Pagare, P.; Thakre, A.; Nambiar, A.R.; Junnuthula, V.; Abraham, M.C.; Kolimi, P.; Nyavanandi, D.; Dyawanapelly, S. (2022). Review on the Scale-Up Methods for the Preparation of Solid Lipid Nanoparticles. *Pharmaceutics*, 14, 1886. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14091886>
- 32) M. Lechuga Laura (2011), “Nanomedicina: aplicación de la nanotecnología en la salud”, *Biotecnología aplicada en la salud humana*, novena edición, España: Madrid.
- 33) Marker Graciela (2020). *La nanotecnología a fondo* (Disponible en línea). Disponible en: <https://www.tecnologia-informatica.com/nanotecnologia/> (Consultado el: 23 de octubre de 2022).
- 34) Mayo Clinic (2021). *Diabetes tipo 1* (Disponible en línea) Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/type-1-diabetes/diagnosis-treatment/drc-20353017> (Consultado el 22 de abril de 2022).
- 35) Mayo Clinic (2022). *COVID-19: ¿quién está a un mayor riesgo para los síntomas de gravedad?* (Disponible en línea). Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/coronavirus-who-is-at-risk/art-20483301#:~:text=El%20riesgo%20de%20tener%20s%C3%ADntomas,inm>



- [unitario%20debilitado%2C%20obesidad%20o%20diabetes](#) (Consultado el: 20 de febrero de 2021).
- 36) Medline Plus (2022). *Diabetes* (Disponible en línea). Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001214.htm> (Consultado el: 20 de febrero de 2022).
- 37) Munawar Anam, et. all (2019). *Nanosensors for diagnosis with optical, electric and mechanical transducers* (Disponible en línea). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9061101/pdf/RA-009-C8RA10144B.pdf> (Consultado el: 6 de junio de 2022).
- 38) Nanotecnología en la industria (2013). *Ventajas y desventajas de la nanotecnología* (Disponible en línea) Disponible en: <https://nanotecnologiaenlaindustria.wordpress.com/2013/06/01/ventajas-y-desventajas-de-la-nanotecnologia/> (Consultado el 1 de junio de 2022).
- 39) National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) (2022). *Insulina, medicamentos y otros tratamientos para la diabetes* (Disponible en línea). Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/diabetes/informacion-general/insulina-medicamentos-tratamientos> (Consultado el 7 de abril de 2022).
- 40) Organización mundial de la salud (2022). *Diabetes* (Disponible en línea). Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (Consultado el: 20 de febrero de 2022).
- 41) Organización Panamericana de la salud (2021). *Diabetes* (Disponible en línea). Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes> (Consultado el: 21 de enero de 2020).



42) Patiño- Herrera Rosalba, Louvier- Hernández José Francisco, et al. (2019).

“Prolonged release of metformin by SiO₂ nanoparticles pellets for type II diabetes control.” Elsevier: European Journal of pharmaceutical Sciences.

Recuperado el 3 de noviembre de 2021 de PubMed.

43) Paul W. S. Heng (2018) Controlled release drug delivery systems, Pharmaceutical Development and Technology, 23:9, 833-833, DOI:

10.1080/10837450.2018.1534376.

44) Pavan M. V. Raja y Andrew R. Barron (2022), “ Análisis de potencial Z”

(Línea) disponible en:

https://espanol.libretexts.org/Quimica/Qu%C3%ADmica_Anal%C3%ADtica/

[M%C3%A9todos F%C3%ADsicos en Qu%C3%ADmica y Nano Ciencia](https://espanol.libretexts.org/Quimica/Qu%C3%ADmica_Anal%C3%ADtica/M%C3%A9todos_F%C3%ADsicos_en_Qu%C3%ADmica_y_Nano_Ciencia_(Barron)/02%3A_An%C3%A1lisis_f%C3%ADsico_y_t%C3%A9rmico/2.05)

[_\(Barron\)/02%3A_An%C3%A1lisis f%C3%ADsico y t%C3%A9rmico/2.05](https://espanol.libretexts.org/Quimica/Qu%C3%ADmica_Anal%C3%ADtica/M%C3%A9todos_F%C3%ADsicos_en_Qu%C3%ADmica_y_Nano_Ciencia_(Barron)/02%3A_An%C3%A1lisis_f%C3%ADsico_y_t%C3%A9rmico/2.05)

[%3A_An%C3%A1lisis de Potencial Zeta](https://espanol.libretexts.org/Quimica/Qu%C3%ADmica_Anal%C3%ADtica/M%C3%A9todos_F%C3%ADsicos_en_Qu%C3%ADmica_y_Nano_Ciencia_(Barron)/02%3A_An%C3%A1lisis_f%C3%ADsico_y_t%C3%A9rmico/2.05) (Consultado el 14 de Febrero de

2023)

45) SciELO (2019). *Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 dirigido a pacientes con sobrepeso y obesidad* (Disponible en línea)

Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0186-](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0186-48662019000400525&script=sci_arttext)

[48662019000400525&script=sci_arttext](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0186-48662019000400525&script=sci_arttext) (Consultado el 20 de mayo de

2022).

46) Secretaría de salud (2018). *Sistema de vigilancia epidemiológica hospitalaria de diabetes tipo 2* (PDF). Disponible en:

https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/482235/BolDiabetes_cierre

[2018.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/482235/BolDiabetes_cierre) (Consultado el: 20 de enero de 2022).



- 47) Secretaria de salud (2021). *Sistema de vigilancia epidemiológica hospitalaria de diabetes tipo 2* (PDF). Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/boletin-diabetes-tipo-2-cierre-2021> (Consultado el: 20 de enero de 2022).
- 48) Soluciones para la diabetes (2022). *Tratamiento de la diabetes* (Disponible en línea) Disponible en: <https://solucionesparaladiabetes.com/diabetes/tratamiento/> (Consultado el 15 de mayo de 2022).
- 49) Sourav Bhattacharjee (2016), "DLS and zeta potential – What they are and what they are not?" Elsevier: European Journal of pharmaceutical Sciences.
- 50) Su Sena Et al (2019) "Controlled Release of Metformin Hydrochloride from Core-Shell Nanofibers with Fish Sarcoplasmic Protein" medicina MDPI, recuperado el 5 de noviembre de 2021 de PubMed.
- 51) Swissinfo (2021). *La nanotecnología es la medicina del futuro* (Disponible en línea) Disponible en: <https://www.swissinfo.ch/spa/-la-nanotecnolog%C3%ADa-es-la-medicina-del-futuro-/46962336> (Consultado el 10 de junio de 2022).
- 52) Tuñón Dolores María (2019). *Cáncer de páncreas* (Disponible en línea). Disponible en: <https://www.webconsultas.com/salud-al-dia/cancer-de-pancreas/cancer-de-pancreas-6559> (Consultado el: 5 de marzo de 2022).
- 53) U.S. Departamento of health and human services (2020). *Informe nacional de estadísticas de la diabetes 2020 estimaciones sobre la diabetes y su carga en los Estados Unidos*. Estado Unidos: CDC (Línea) Disponible en:



https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/NDSR_2020_Spanish-508.pdf (Consultado el: 25 de marzo de 2022).