



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
UMAA. 50 INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE URGENCIAS MEDICO QUIRÚRGICAS

**“INSULINA CONTRA SULFONILUREAS Y SU ASOCIACIÓN CON
HIPOGLUCEMIAS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DE UN
HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL EN SAN LUIS POTOSÍ”.**

PRESENTA

DR. JULIO CÉSAR SUÁREZ LOERA

DR. JUAN PABLO GARCIA UGALDE

ASESOR CLINICO

Enero 2018



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

UMAA. 50 INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE URGENCIAS MEDICO QUIRÚRGICAS

**“INSULINA CONTRA SULFONILUREAS Y SU ASOCIACIÓN CON
HIPOGLUCEMIAS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DE UN
HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL EN SAN LUIS POTOSÍ”.**

PRESENTA

DR. JULIO CÉSAR SUÁREZ LOERA

ASESORES

DR. JUAN PABLO GARCIA UGALDE

ESPECIALISTA EN URGENCIAS MEDICO QUIRURGICAS

DRA. MA DEL PILAR FONSECA LEAL

SUBESPECIALISTA EN NEFROLOGIA PEDIATRICA

MAESTRIA EN INVESTIGACION, JEFATURA DE INVESTIGAVIÓN Y
POSTGRADO CLÍNICO DE LA FACULTAD DE MEDICINA.

Enero 2018

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN URGENCIAS MEDICO QUIRÚRGICAS

TÍTULO DE TESIS

“INSULINA CONTRA SULFONILUREAS Y SU ASOCIACIÓN CON
HIPOGLUCEMIAS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DE UN HOSPITAL DE
SEGUNDO NIVEL EN SAN LUIS POTOSÍ”.

PRESENTA

DR. JULIO CÉSAR SUÁREZ LOERA.

Asesores	Firma
Especialista en Medicina de Urgencias: <u>Dr. Juan Pablo García Ugalde.</u>	
Subespecialista en Nefrología Pediátrica Maestría en Investigación Médica Jefatura de Investigación y posgrado clínico de la facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí <u>Dra. Ma del Pilar Fonseca Leal.</u>	

Sinodales	Firma
Subespecialista en reanimación profesor titular de la especialidad de Medicina de Urgencias de UMAA:50 <u>Dr. Alberto Ruíz Mondragón</u>	
Subespecialista Medicina Crítica Médico Adjunto UMAA.50 <u>Dra. Judith Lorena Romero Lira</u>	
Especialista en Medicina de Urgencias: <u>Dra. Fátima Alondra Sánchez Martínez</u>	

Autoridades	Firma
Coordinadora auxiliar de educación en salud <u>Dra. Gabriela Virginia Escudero Lourdes</u>	
Coordinador clínico de investigación y educación en salud <u>Dr. Jorge Alfredo García Hernández</u>	
Subespecialista en reanimación profesor titular de la especialidad de Medicina de Urgencias de UMAA:50 <u>Dr. Alberto Ruíz Mondragón</u>	
Subespecialista en Nefrología Pediátrica Maestría en Investigación Médica Jefatura de Investigación y posgrado clínico de la facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí <u>Dra. Ma del Pilar Fonseca Leal.</u>	



RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad endocrinológica crónica considerada la mayor pandemia a nivel mundial, México ocupa el primer lugar en incidencia y prevalencia de esta enfermedad.

Es la principal causa de muerte en nuestro país, siendo las complicaciones agudas el principal factor asociado, de las cuales la hipoglucemia es la principal complicación, relacionada con 23% de las causas por las que un paciente diabético acude a recibir atención médica al servicio de urgencias. Las alteraciones neurológicas son el síntoma predominante en la mayoría de los casos, requiriendo atención médica urgente y ayuda por terceras personas.

Se estudiaron a pacientes diabéticos con hipoglucemia con la finalidad de identificar cual es la relación que existe entre esta con el tratamiento para diabetes, en pacientes tratados con sulfonilureas o insulina de acción intermedia o acción prolongada, además de analizar los principales factores asociados a hipoglucemia

Se trata de un estudio de tipo observacional, prospectivo, transversal, analítico, se calculó el tamaño de muestra con la fórmula para poblaciones finitas, el estudio se llevó a cabo de agosto 2017 a enero 2018. Encontrando como resultados que existe una mayor frecuencia de hipoglucemia en pacientes entre 65 a 80 años, predominante en mujeres, tratados con sulfonilureas, considerando las infecciones como el principal factor precipitante, principalmente de vías urinarias, con una glucemia capilar al ingreso considerablemente más baja en pacientes en tratamiento con insulina de acción prolongada en comparación con sulfonilureas.



AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por todos los privilegios, por las batallas perdidas y las ganadas, por permitirme llegar hasta este momento, Gracias por mis padres que han sido una pieza fundamental en mi formación, por enseñarme a amar y por toda su bondad, Gracias por la vida de mis 2 hermanos por todo su amor y entusiasmo de nunca darse por vencidos, Gracias en especial por la vida de mi hermana por todas las virtudes que me muestras a través de ella cada día y por todo su apoyo que fue de gran ayuda para terminar este proyecto, por tu tiempo, esfuerzo y principalmente todo su amor.

ÍNDICE

RESUMEN	I
AGRADECIMIENTOS	II
ANTECEDENTES.	1
JUSTIFICACIÓN.	28
HIPÓTESIS.	29
OBJETIVOS.	29
SUJETOS Y MÉTODOS.	30
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	34
ÉTICA.....	35
RESULTADOS.....	36
DISCUSIÓN.	50
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.....	56
CONCLUSIONES.....	57
BIBLIOGRAFÍA.	58
ANEXOS.	63

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Tratamiento vía oral de la diabetes mellitus.....	12
Tabla 2 Tipos de insulina y dosis recomendadas.....	14
Tabla 3 Operacionalización de variables.....	33
Tabla 4 Sintomatología neurogénica.....	43
Tabla 5 Síntomas neuroglucopénicos.....	45
Tabla 6 Valores de creatinina y tasa de filtración glomerular.....	47
Tabla 7 Valores de glucosa capilar al ingreso.....	48
Tabla 8 Valores de glucosa central al ingreso.....	49

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1 Número de pacientes obtenidos dividido por género.....	38
Gráfica 2 Edades de los pacientes.....	39
Gráfica 3 Comorbilidades encontradas	40
Gráfica 4 Frecuencia de presentación de los factores relacionados.....	41
Gráfica 5 Frecuencia de infecciones	42
Gráfica 6 Sintomatología neurogénica.....	44
Gráfica 7 Correlación glucemia capilar y glucosa central	46
Gráfica 8 Relación de la glucosa capilar y el tratamiento	48
Gráfica 9 relación entre la glucosa central y el tratamiento	49



INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 2 se reportó en 2015 como la cuarta causa de muerte en a nivel mundial, con un registro de 4 millones de muertes al año, siendo los países de América Latina y el Caribe los de mayor incidencia, donde la tasa de mortalidad alcanza hasta el 5% de las muertes totales.¹

En México se convirtió en la causa principal de muerte en la población total en el 2002, causante del 12.8% de las muertes (causa principal entre las mujeres con 15.7% y la segunda entre los hombres, con 10.5%). La mayor tasa de mortalidad por diabetes le corresponde a México y en el Caribe-no Latino con 60 y 75 muertes por cada 100,000 habitantes, respectivamente. La incidencia en América Latina en el año 2000 fue de 13.3 millones de habitantes, se espera que para el 2030 sean 32.9 millones de habitantes, además de ser una causa común de discapacidad y muerte prematura en edad productiva.¹

ANTECEDENTES.

La diabetes mellitus tipo 2 tiene una prevalencia de 15.7% de la población mundial, se ha convertido en la causa única más común de enfermedades renales en fase terminal, la causa más importante de ceguera y discapacidades de la vista en adultos en países desarrollados, causa principal de amputaciones que no son consecuencia de un accidente. Las personas diabéticas tienen una probabilidad de 15 a 40 veces mayor de tener que sufrir la amputación de una extremidad inferior en comparación con la población general, con un aumento en probabilidad cuatro veces mayor de desarrollar trastornos cardiovasculares, así como el mismo riesgo de infartos de miocardio que las personas sin diabetes que ya han sufrido uno previo.¹

A nivel nacional en 2011, en 9 de cada 100 personas en que se realizó una prueba para diagnosticar diabetes mellitus tipo 2, ésta fue positiva; de cada 100 egresos hospitalarios por alguna complicación de diabetes mellitus, 24% son de tipo renal.



La incidencia de diabetes se incrementa con la edad, la población de 60 a 64 años representa la más alta en 2011. Con un total de 1,788 casos por cada 100 mil habitantes, En México durante 2011, 70 de cada 100 mil personas, murieron por una complicación de diabetes mellitus tipo 2. En cuanto al género, representaron 62% en mujeres.²

Desde el año 2000, la diabetes mellitus tipo 2 es la principal causa de mortalidad en México, Cada hora se diagnostican 38 nuevos casos de diabetes mellitus tipo 2. Cada dos horas mueren 5 personas a causa de complicaciones originadas por la diabetes, El 25% de la población adulta en México padece diabetes. Especialistas prevén que para el 2025, habrá 11.9 millones de mexicanos con diabetes.³

El tener diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 aumenta directamente el riesgo de mortalidad en un amplio rango de enfermedades, tomando en cuenta que México es un país en vías de desarrollo es importante prevenir las complicaciones esperadas de acuerdo a la historia natural de la enfermedad, ya que los estudios que existen sobre estas complicaciones se han realizado en países de primer mundo es de esperar que tanto la incidencia como prevalencia sean mayor en nuestro país.³

México es un país de ingresos medios que tiene la mayor prevalencia de diabetes y obesidad en el mundo, la mayoría de estos pacientes se encuentran con un pobre control de cifras de glucosa y muchas veces no está relacionado con tratamiento para control de otros factores de riesgo.⁴

En un estudio realizado en México de 1994 a 2008 con seguimiento de pacientes diabéticos y no diabéticos se encontró que el 25% de pacientes de 60 a 74 años de edad en nuestro país padece diabetes mellitus tipo 2, en comparación con la prevalencia en Reino Unido 7% y Estados Unidos 15%, el riesgo de muerte en pacientes de 35 a 74 años conocidos con diagnóstico de diabetes, aumenta cuatro veces el riesgo de muerte por cualquier causa.



Una probable respuesta a estas diferencias es el mal control glucémico, inadecuado control médico, ausencia de red de apoyo, mal apego a tratamiento, enfermedades concomitantes y sus complicaciones.

En nuestro país el 8% de las muertes en pacientes con diagnóstico de diabetes está relacionado con complicaciones agudas en comparación con países de ingresos altos con muerte relacionada a complicaciones agudas solo en el 1 % de la población.⁴

La prevalencia de diabetes aumenta significativamente al aumentar la edad de la población; así se estima que alcanza el 10 al 15% en la población mayor de 65 años y el 20% si se considera sólo a los mayores de 80 años. Si se cumplen las previsiones, este aumento será del 40% en los países desarrollados y de casi el 170% en los que está en vías de desarrollo. Entre las causas que originan este aumento la OMS reconoce como las principales: el envejecimiento paulatino de la población, los malos hábitos alimenticios y la vida sedentaria por la falta del ejercicio físico adecuado. Al año 2020 se estima que más de 35 millones de personas padecerán de diabetes mellitus tipo 2 en nuestro continente.⁴

El 54% de la prevalencia corresponde a América Latina y el Caribe, con una proyección al 2025 de 64 millones de habitantes, constituyendo la principal causa de muerte en los pacientes diabéticos el infarto agudo al miocardio, que supone del 50 al 60% de las defunciones entre los sujetos que padecen diabetes mellitus tipo 2. Entre las personas con diabetes tipo 1, la principal causa de muerte es la insuficiencia renal derivada de la nefropatía diabética.⁴

La diabetes mellitus tipo 2 es el defecto progresivo de la secreción de insulina, asociado a un aumento en la resistencia a la insulina.⁵

El diagnóstico se realiza con uno de los siguientes:

Hemoglobina glucosilada sérica >6.5% o glucemia central en ayuno >126 mg/dl o glucemia 2 horas después de prueba de tolerancia oral a la glucosa >200 mg/dl o glucemia central esporádica en paciente con síntomas agudos o no >200 mg/dl.

La glucemia alterada en ayuno de 100 a 125 mg/dl proporciona al individuo un riesgo de 25 a 50% de desarrollar la enfermedad.⁶

El tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 se prescribe de acuerdo con las cifras de HbA1c. (hemoglobina glucosilada)

La hemoglobina glucosilada es la mejor prueba disponible que muestra el control glucémico del paciente con diabetes mellitus. Existe evidencia científica que correlaciona las complicaciones a largo plazo con los niveles elevados de hemoglobina glucosilada y el escaso control.

La HbA1c se relaciona estructuralmente con la hemoglobina del adulto, pero con una molécula de glucosa adherida a la valina terminal de la cadena beta. La glucosilación es un proceso irreversible, no enzimático que depende de las concentraciones de glucosa y de la duración de la exposición de los eritrocitos a la glucosa.⁷

La HbA1 se forma continuamente durante los 120 días de duración del eritrocito, es por ello por lo que una simple medida de esta hemoglobina refleja el promedio de glucosa durante los últimos 3 meses; además, mide el cociente de las glucemias en ayunas y postprandial. La hemoglobina glucosilada puede separarse en diferentes fracciones, pero la fracción HbA1c es la que mejor se correlaciona con las concentraciones altas de glucosa, cada cambio de 1% de HbA1c corresponde a una variación de 35 mg/dl de glucemia media.⁷

Si el paciente cuenta con HbA1c <8 % en algunos pacientes es posible conseguir el objetivo solo con los cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicio), Si en 3 a 6 meses no se consigue esta meta, se recomienda la introducción de metformina



titulando progresivamente la dosis hasta 2 a 3 comprimidos al día (o máxima tolerada).

En caso de intolerancia o contraindicación se optará por una sulfonilurea (gliclazida, glimepirida o gliburida) o un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (si hay riesgo elevado de hipoglucemias, como edad avanzada o insuficiencia renal). Si con monoterapia no se consigue el objetivo se combinará con sulfonilureas o inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4. Si no se alcanza el objetivo se añadirá un tercer fármaco oral, insulina basal o un agonista del receptor del péptido similar a glucagón GLP-1 (arGLP-1).⁷

Si la HbA1c en el paciente es de 8 a 10%. Es posible iniciar con monoterapia en pacientes asintomáticos parece razonable comenzar con dosis bajas de 2 fármacos antidiabéticos (metformina + sulfonilurea o inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4) o insulina basal + metformina si el paciente está muy sintomático.⁸

Si se cuenta con una HbA1c >10%. El paciente suele estar muy sintomático. Si hay pérdida de peso reciente es preferible comenzar con insulina basal asociada a metformina. En casos poco sintomáticos se puede probar con dosis bajas de 2 fármacos (metformina + sulfonilurea o inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4).⁸

Se puede definir el tratamiento según el condicionante clínico que predomina:

En pacientes con insuficiencia renal con filtrado glomerular <30 ml/min/m². En los que existe contraindicación para el uso de metformina, sulfonilureas, inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) y análogos del GLP-1 el fármaco preferible sería un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4. En algunos casos se podría utilizar repaglinida, aunque el mayor riesgo de hipoglucemia y la necesidad de 3 tomas diarias hace preferible el inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 de los cuales pioglitazona presenta un perfil de seguridad muy bajo, por lo que se considera de segunda línea. Como tercer fármaco es preferible la insulina.⁸

La edad avanzada >75 años, se asocia a un riesgo elevado de hipoglucemia, por lo que se ha optado por un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 en vez de una



sulfonilurea en el segundo escalón. Se debe prestar especial atención a una posible alteración de la función renal.⁸

En obesidad grado 2 (índice de masa corporal > 35), Se ha optado por un arGLP-1 o un iSGLT-2, porque ambos se asocian a pérdida de peso. Algunos arGLP-1 son más eficaces en cuanto a reducción de hemoglobina glucosilada.⁸

Todos los pacientes deben cambiar a corto plazo el hábito sedentario, mediante caminatas diarias a mediano plazo, la frecuencia mínima deberá ser de 150 minutos a la semana de actividad física aeróbica de moderada intensidad.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, obesos o no, el tratamiento con metformina reduce de 1 a 2% la HbA1c, Cuando coexiste obesidad, el uso de biguanidas acompañado de cambios en estilo de vida se asocia con pérdida de peso (de 1 a 5 kg), sin aumentar el riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia en pacientes adultos mayores es más frecuente con el uso de sulfonilureas.

Ante hiperglucemia postprandial, están indicadas las glinidas o inhibidores de la alfa glucosidasa, o la insulina de corta o rápida duración.⁹

Debe iniciarse el tratamiento con insulina cuando no se logra la meta de control glucémico, a pesar del cambio en el estilo de vida y del uso de hipoglucemiantes orales. Es indispensable cerciorarse de la adherencia al cambio del estilo de vida al iniciar la terapia con insulina. Debe explicarse al paciente, desde el momento del diagnóstico, que la insulina es una opción para el control de la diabetes y que puede ser necesaria conforme evoluciona la enfermedad.

Deberá administrarse insulina basal con análogo de insulina de acción prolongada, más que insulina intermedia, por el menor riesgo de hipoglucemia. Así como agregar insulina de acción corta prandial cuando el paciente ha logrado la meta de glucemia en ayuno, pero no la de HbA1c. Cuando la insulina está indicada para el control de la hiperglucemia postprandial, es preferible utilizar análogos de insulina de acción rápida más que insulina humana regular, debido a que tienen un inicio más rápido y su vida media se asocia con menor riesgo de hipoglucemia.⁹



El tratamiento farmacológico debe considerarse como manejo conjunto a la dieta y el ejercicio físico cuando con estos no se consiga un adecuado control de la diabetes mellitus, tras un período razonable (4-12 semanas) después del diagnóstico.¹⁰

Los medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 se dividen de acuerdo con su mecanismo de acción:

1.- Fármacos que aumentan la secreción de insulina independiente del nivel de glucosa.

Sulfonilureas: -primera generación: clorpropamida, tolbutamida.

-segunda generación: glibenclamida, glicazida, glipizida, glimepirida.

Estimula la secreción de insulina por las células beta del páncreas.

Incremento leve en la sensibilidad periférica a la insulina (glimepirida).

Efecto antioxidante (gliclazida).

Las sulfonilureas se unen a la membrana de las células beta e inhiben el reflujo o la salida del potasio de las células.

Efectos secundarios: náuseas, vómitos, rubor facial con la ingesta de alcohol, púrpura, rash, síndrome de Stevens-Johnson, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica, ictericia por colestasis.

Contraindicaciones: diabetes mellitus insulino dependiente o tipo I, diabetes gestacional, diabetes tipo 2 con tendencia a la cetoacidosis, acidosis metabólica y coma diabético, cirugía mayor, infecciones graves, excitación psicomotora.

Las reacciones adversas más frecuentes son la hipoglucemia y el aumento de peso.

Reducción absoluta de 1,0 – 2,0% en HbA1c.¹⁰

Meglitinidas: repaglinida, nateglinida

Estímulo a la secreción de insulina por las células beta del páncreas.

Acción más rápida y breve que las sulfonilureas.

Se recomienda en el tratamiento de diabético no obeso.

Estimulan únicamente la secreción prandial de insulina (en presencia de alimento).



Efectos secundarios: ganancia de peso (1-2 kg), puede no presentarse, hipoglucemia (mucho menos frecuente que con sulfonilureas), cefalea, artralgias, infecciones respiratorias, dolor torácico y de espalda, así como diarrea.

Contraindicaciones: embarazo, lactancia e insuficiencia hepática y renal severa.

Reducción absoluta de 1,0 – 2,0% en HbA1c.¹⁰

2.- Fármacos que disminuyen la resistencia a la insulina.

Biguanidas: metformina.

El mecanismo de acción de este tipo de fármaco consiste en aumentar el uso de la glucosa en el músculo, disminución de gluconeogénesis hepática y aumentar la sensibilidad a la insulina.

Es el fármaco de elección en pacientes con sobrepeso u obesidad, no produce aumento de peso. Es el único antidiabético oral en el que se ha demostrado una reducción de las complicaciones macrovasculares a largo plazo.

Nunca producen hipoglucemia en monoterapia.

Contraindicación: embarazo, lactancia, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, alcoholismo, úlcera gastroduodenal activa, insuficiencia cardiaca, estados hipoxémicos agudos, debe suspenderse temporalmente durante cirugía mayor.

Su efecto secundario más frecuente es la diarrea que se produce en torno al 30% de los pacientes. Otros efectos gastrointestinales son: sabor metálico, epigastralgia, náuseas, vómitos y flatulencia. Interfiere en la absorción de la vitamina B12.

Reducción absoluta de 1,5 a 2,0% en HbA1c.¹⁰



Tiazolidinedionas: pioglitazona, rosiglitazona

Requieren reserva de insulina para actuar.

Su efecto hipoglucemiante es menor que con sulfonilureas, pero mayor que con inhibidores de alfa glucosidasa.

Disminuyen los triglicéridos e incrementan el colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc).

Disminuyen la insulinoresistencia marcada.

Contraindicaciones: edema, empeoran la insuficiencia cardiaca congestiva, ganancia de peso, edema de la macula, fracturas en las extremidades de las mujeres y la toxicidad hepática de la pioglitazona, sugiere perfil hepático antes de comenzar el tratamiento. Se puede utilizar en monoterapia o combinadas con secretagogos de insulina o metformina.

Reduce la HbA1c entre 0,5-1,4%. ¹⁰.

3.- Fármacos que disminuyen la absorción de glucosa actuando en el tracto digestivo.

Inhibidores de las alfa glucosidasas: acarbosa, miglitol.

Retrasan la absorción de glucosa por el tubo digestivo, disminuyen la hipoglucemia posprandial, Incremento en la sensibilidad periférica a la insulina (tejido adiposo).

Efectos secundarios frecuentes: Ganancia de peso (3 a 4 kg), tienen mayor eficacia en pacientes con IMC ≥ 27 , retención hídrica y edema, anemia dilucional (efecto leve), flatulencia, distensión abdominal, meteorismo, cólicos abdominales, diarreas, mareo, elevación de enzimas hepáticas.

Contraindicaciones: insuficiencia cardiaca, embarazo, lactancia, insuficiencia hepática, elevación previa de transaminasas, anemia, síndrome de colon irritable.

Reducción absoluta de 1,0 – 2,0% en HbA1c.¹⁰



4.-Aumentan la secreción de insulina dependiente del nivel de glucosa y suprimen la secreción de glucagón.

Inhibidores de DPP4 (enzima dipeptidipeptidasa IV): sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptin.

Mejoran la secreción de insulina y reducen los niveles de glucagón en pacientes con diabetes tipo 2.

Su efecto sobre el peso corporal es neutro o favorable al bajar 2 a 3 kg.

Inhibe la producción hepática de glucosa.

Disminución del vaciamiento gástrico.

No se conocen efectos indeseables hasta el momento, reducir dosis en la insuficiencia renal.

La inhibición de la DPP-IV causa una elevación de las concentraciones de GLP-1 tanto en individuos sanos como en pacientes con diabetes tipo 2.

Mejoran la secreción de insulina y reducen los niveles de glucagón en pacientes con diabetes tipo 2.

Generan una disminución de HbA1c de 0,7 a 1,2% a las 24 semanas. ¹⁰

Análogos de amilina: pramlintida.

La amilina o polipeptido amiloide es secretado junto con la insulina.

Su liberación es estimulada por la ingestión de alimentos, glucagón, GLP-1 y agonistas colinérgicos, mientras que es inhibida por la somatostatina y la insulina.

Pramlintide es un análogo de la amilina que enlentece el vaciamiento gástrico, suprime la secreción posprandial de glucagón, y al ser un modulador central del apetito, regula la ingestión de alimentos.

Se recomienda combinado con insulina en la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, lo que permite disminuir la dosis de insulina.

Puede reducir la HbA1c de 0,5-1%. ¹⁰



Agonistas del receptor de GLP1 (péptido similar a glucagón 1): exenatida, liraglutida

Son resistentes a la inactivación por la dipeptidilpeptidasa 4 lo que les permite

Aumento de secreción pancreática de insulina en presencia de alimento.

Inhibición de la liberación de glucagón y así de la producción hepática de glucosa.

Disminución de vaciamiento gástrico, lipogénesis, gluconeogénesis y glucogenolisis

Aumenta consumo de glucosa y síntesis glucógeno

incremento en la sensación de saciedad, Podría inducir efectos neuroprotectores y

se ha propuesto como potencial agente terapéutico de enfermedades

neurodegenerativas

Estudios recientes plantean la posibilidad de que pudiera ser útil en el tratamiento
coadyuvante de la insuficiencia cardíaca.

Los efectos secundarios más importantes son: Náuseas, con menos frecuencia
vómitos y diarreas.

Reducción absoluta de 0,8-1,0% en HbA1c¹⁰

En la tabla 1 se realiza un resumen de los diferentes fármacos orales que se utilizan en el tratamiento de la diabetes mellitus.

Clase	Fármacos	Presentación mg	Dosis de inicio mg	Dosis máxima mg
Sulfonilureas	Glibenclamida	5	2.5	20
	Glipizida	5	2.5	20
	Tolbutamida	500	500	3,000
	Glisentida –glipentida	5	2.5	20
	Glicazida	80	80	120
	Glizazida	30	30	120
	Glimepirida	1, 2 y 4	1	8
Biguanidas	Metformina	500,850	500,850	2,500
Metiglinidas	Repaglinida	0.5, 1 y 2	0.5 cada 8 hrs	4 cada 8 hrs
	Nateglinida	60, 120, 180	60 cada 8 hrs	120 cada 8 hrs
Glitazonas (Tiazolidindionas)	Rosiglitazona	2, 4 y 8	2	8
	Pioglitazona	30	15	45
Inhibidores de alfa glucosidasa	Acarbosa	50, 100	25 cada 8 hrs	100 cada 8 hrs
	Miglitol	50	25 cada 8 hrs	100 cada 8 hrs
Inhibidores de DPP4	Sitagliptina	25	50	100
	Vildagliptina	25	50	100
Análogos de incretina	Exenatide solución inyectable	5,10	5	20

Obtenido de: tratamiento actual de la diabetes mellitus, 20th ed. Holguin, cuba: correo científico médico de Holguín; 2016. ¹⁰

5.- Insulinas y análogos de insulina.

Los tipos de insulinas más comunes son:

Insulina basal: insulina NPH.

Insulina prandial: insulina cristalina.

Análogos basales: glargina, detemir.

Análogos prandiales: lyspro, aspart, glulisina.

Mecanismo de acción general:

A nivel del hígado: inhibe la producción hepática de glucosa, estimula la utilización de glucosa y la lipogénesis, inhibe la lipólisis y el catabolismo proteico.

A nivel del tejido adiposo: estimula la captación de glucosa, la síntesis de glicerol, triglicéridos, ácidos grasos e inhibe la lipólisis.



A nivel del músculo estimula la captación de glucosa, la glucólisis y la glucogénesis, así como la captación de aminoácidos y la síntesis proteica a nivel hepático.

Debe iniciarse el tratamiento con insulina cuando no se logra la meta de control glucémico, a pesar del cambio en estilo de vida y uso de hipoglucemiantes orales.

Algunas indicaciones son: diabético insulino dependiente, diabético con cifras de glicemia iguales o mayores de 13,9 mmol/l (250 mg/dl) siempre que sus condiciones psico-socio-económicas puedan garantizar su uso, cetoacidosis diabética, estados de hiperosmolaridad, infecciones, embarazada, cirugía mayor, acidosis láctica, trauma, infarto agudo de miocardio, contraindicaciones por otros fármacos, como insuficiencia hepática o renal, pérdida de peso marcada, en el descontrol metabólico inducidas por medicamentos hiperglucemiantes.

La tabla 2 muestra un resumen de la farmacodinamia de las insulinas.

La estrategia de administración es: una dosis diaria (matutina o nocturna) (NPH o lenta), dos dosis diarias de insulina NPH (antes del desayuno y antes de comida), una dosis nocturna de insulina NPH o análogo (habitualmente cuando se asocian a fármacos orales que no logran eliminar la hiperglucemia de ayunas).

Su reacción adversa más importante, es la hipoglucemia. Las propiedades farmacológicas de estos grupos brindan la opción de iniciar tratamiento con uno de ellos (monoterapia), el recomendado, sino existe contraindicación para su uso, es la metformina. Recordar que en un plazo de tres meses el paciente debe estar alcanzando metas de control de hemoglobina glucosilada. ¹⁰

Tabla 2. Tipos de insulina y dosis recomendadas

Acción	Insulina	Inicio de acción	Eficacia máxima	Efecto clínico
Ultrarrápida (análogos)	Lispro	15 min	40 min a 1 hora	3 a 4 horas
	Aspart	10 min	1 a 3 horas	5 horas
	Glulisina	5-10 min	5 a 10 minutos	5 a 6 horas
Rápida	Cristalina	30 min-1 h	2 a 4 horas	6 a 8 horas
Intermedia	NPH	2-4 h	6 a 10 horas	18 a 20 horas
	PZI	3-4 h	6 a 12 horas	18 a 20 horas
Prolongada (análogos)	Glargina	1-2 h	No tiene pico de acción	24 horas
	Detemir	1-2 h	No tiene pico de acción	20 horas
	Ultra lenta(degludec)	4-8 h	12 a 24 horas	36 a 48 horas

Obtenido de: tratamiento actual de la diabetes mellitus [internet]. 20th ed. Holguín, cuba: correo científico médico de Holguín; 2016. ¹⁰

Las metas en el en el tratamiento de esta enfermedad son:

Reducción de hemoglobina glucosilada por debajo o cerca de 7% lo cual ha determinado que reduce las complicaciones microvasculares y si se inicia en tiempo adecuado el control se asocia a reducción a largo plazo en las enfermedades macrovasculares.

Los niveles séricos de buen control son: glucemia preprandial de 80 a 130 mg/dl como meta de control adecuado y/o glucemia postprandial <180 mg/dl.¹¹

Se pueden sugerir metas de hemoglobina glucosilada menores para pacientes selectos (diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico, esperanza de vida alta, sin riesgos cardiovascular), siempre y cuando se pueda conseguir sin hipoglucemia significativa u otros posibles eventos adversos del tratamiento. Las metas de hemoglobina glucosilada < 8% se pueden recomendar en pacientes con antecedente de hipoglucemia severa, con alteraciones micro o macrovasculares avanzadas, así como una esperanza de vida considerada baja.¹²



Existen múltiples estudios en los que refiere que en pacientes con riesgo de daño e hipoglucemia por polifarmacia se pueden utilizar metas menos estrictas en relación con hemoglobina glucosilada manteniendo rangos entre 7.5 a 9 %, con lo que se aumentarán los beneficios y se disminuirán los daños al paciente. ¹³

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 exploró el estado de diversas enfermedades crónicas en México. Se demostró que en población mayor a 20 años tiene una prevalencia de diabetes en el país es de 9.2% en 2012 a 9.4% en 2016, esto es en base al diagnóstico previo de la enfermedad. ¹⁴

El costo relacionado con la epidemia de diabetes mellitus:

\$245 mil millones: Precio total en el 2012 de casos diagnosticados de diabetes en Estados Unidos, \$176 mil millones en costos médicos directo y \$69 mil millones en pérdida de productividad. ¹⁵

Tras hacer ajustes para reflejar las diferencias de edad y sexo de la población, los gastos médicos promedio entre las personas con un diagnóstico de diabetes fueron 2.3 veces más altos que los de personas sin diabetes. ¹⁵

La gravedad de la epidemia de diabetes, así como el hecho de que se trata de una enfermedad prevenible, llama a fortalecer las estrategias para hacerle frente, el impacto que tiene sobre la calidad de vida de las personas que la padecen convierte un área prioritaria para el sector salud. ¹⁶



HIPOGLUCEMIA

La Asociación Americana de diabetes define la hipoglucemia como una concentración de glucosa capilar menor de 70 mg/dl (< 3.9 mmol/), con datos clínicos neurogénicos o neuroglucopénicos. La cual puede requerir manejo con mediciones continuas de glucosa por periodos prolongados.¹⁷

La hipoglucemia es la complicación aguda más común de la diabetes mellitus, que implica limitaciones en el tratamiento intensivo de esta enfermedad. Es un síndrome que se define con la triada de Whipple: 1. Síntomas neurogénicos o neuroglucopénicos, 2. Bajas concentraciones de glucosa plasmática y 3. Rápida desaparición de los síntomas luego de la administración de carbohidratos.¹⁸

Los estudios United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) y Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) han demostrado que el mantenimiento de concentraciones euglucémicas es la medida más efectiva para evitar las complicaciones macro y microvasculares de la diabetes mellitus tipo 2, sin embargo, en el intento de llevar a ciertos pacientes a metas glucémicas estrictas, existe un riesgo significativo de que tengan episodios de hipoglucemia. Estos eventos son 2 a 3 veces más frecuentes en pacientes con control glucémico intensivo en comparación con los que están en tratamiento convencional. La hipoglucemia, sobre todo cuando es severa, está estrechamente relacionada con mayor morbi-mortalidad y costo del cuidado de la salud de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La prevención de estos eventos es un objetivo prioritario a la hora de plantear el tratamiento y las metas terapéuticas de cada paciente.¹⁸

En la epidemiología se ha demostrado que del 7 al 25 % de los pacientes diabéticos que usan insulina presentan al menos un episodio de hipoglucemia anual.¹⁸



En el estudio DCCT se reporta una tasa de 61.2 episodios de hipoglucemia por cada 100 pacientes al año en control glucémico intensivo, en comparación con una tasa de 18.7 episodios en pacientes en tratamiento convencional. En Estados Unidos entre 1993 y 2005, 380,000 visitas a servicios de urgencias se debieron a episodios de hipoglucemia. De esos pacientes 25 % requirió hospitalización, en 72% se estableció el diagnóstico primario de hipoglucemia y 44% ocurrieron en pacientes mayores a 65 años. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se han reportado tasas de hipoglucemia severa de 35 a 70 episodios por cada 100 pacientes al año.¹⁸

La hipoglucemia severa es un padecimiento de gran importancia clínica; sin embargo, la hipoglucemia asintomática también puede representar un riesgo para los pacientes. La importancia de la hipoglucemia leve a moderada no debe menospreciarse, aunque sea asintomática y se reporte con menor frecuencia.¹⁸

La American Diabetes Association clasifica a la hipoglucemia en cinco categorías:

1. Hipoglucemia severa: si requiere la asistencia de otra persona para administración de carbohidratos o glucagón intramuscular, con pérdida, o no, del estado de alerta.
2. Hipoglucemia sintomática documentada: evento que se caracteriza por la coexistencia de síntomas típicos de hipoglucemia acompañados de concentraciones séricas de glucosa ≤ 70 mg/dl.
3. Hipoglucemia asintomática: cuando coexisten valores de glucemia inferiores a 70 mg/dl, con ausencia de los síntomas típicos.
4. Probable hipoglucemia sintomática: cuando el paciente advierte signos y síntomas típicos de hipoglucemia sin determinación de glucosa plasmática.
5. Hipoglucemia relativa o pseudohipoglucemia: síntomas de hipoglucemia con concentraciones de glucosa superiores a 70 mg/dl.¹⁸



Existe otra clasificación de severidad en base a las manifestaciones clínicas:

Leve: síntomas autonómicos (neurogénicos) están presentes y el paciente es capaz de autotratarse, ingerir algún alimento.

Moderada: síntomas autonómicos y neuroglucopénicos, el paciente es capaz de autotratarse.

Severa: El individuo requiere atención de otra persona, normalmente se encuentra inconsciente (generalmente glucosa plasmática < 50mg/dl).¹⁹

Los datos basados en la población indican que la tasa global de eventos de hipoglucemia grave en la diabetes tipo 2 tratada con insulina es aproximadamente el 30% del total de hipoglucemias en paciente con diabetes tipo 1 (35 versus 115 episodios por 100 pacientes año) y que las tasas de eventos de hipoglucemia que requieren atención médica de emergencia profesional rango de 40 a 100 % de diabéticos tipo 1 y 2, con un incremento importante en casos en pacientes diabéticos tipo 2 por un aumento en el uso de hipoglucemiantes e insulina así como aumento en la incidencia y prevalencia de la enfermedad perse.¹⁹

Si no existe posibilidad de corroborar la cifra de hipoglucemia durante un evento, pero el paciente presenta síntomas neurogénicos o neuroglucopénicos sugestivos y mejora a la aplicación de glucosa es suficiente para clasificar este cuadro como hipoglucemia en diabéticos en tratamiento hipoglucemiantes orales o insulina.^{17 y 19}

En estos pacientes el riesgo es aún mayor si existe una condición concomitante que ocasione una pobre respuesta para restaurar las concentraciones glucémicas o que origine una alteración en el metabolismo de los fármacos antidiabéticos. Los factores de riesgo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 incluyen factores: terapéuticos, fisiológicos y de comportamiento.¹⁸



Se ha reportado que la incidencia de hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ha aumentado de manera importante y los casos de hipoglucemia severa que requiere atención médica es un 50%, La automonitorización de la glucosa como medida de preventiva es muy baja y es de suma importancia que durante la visita médica se dé a conocer al paciente en los probables síntomas y complicaciones por hipoglucemia, sería adecuado conocer de acuerdo al fármaco utilizado en cada paciente cual generara mayor riesgo para efectos adversos incluyendo entre estos las complicaciones agudas, principalmente hipoglucemia.²⁰

La base de datos Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland/ Medicines Monitoring Unit Collaboration (DARTS/MEMO) reveló que 7.3% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con alguna insulina sufrió, al menos, un episodio anual de hipoglucemia severa. Respecto a los secretagogos de insulina, en el primer año del estudio UKPDS, 31% de los pacientes en tratamiento con glibenclamida sufrieron síntomas de hipoglucemia moderada. El riesgo con este tratamiento es más alto en pacientes de edad avanzada, con insuficiencia renal, hepática, que ingieren alcohol o que están en tratamiento con otros medicamentos que influyen en la unión a la albúmina o en el metabolismo o excreción de las sulfonilureas (aspirina, alopurinol, warfarina, fibratos e inhibidores de la monoaminooxidasa). En un seguimiento de seis años del estudio UKPDS.¹⁸

El impacto de la hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, principalmente la hipoglucemia nocturna impacta directamente sobre el bienestar del paciente, en la calidad y cantidad del sueño, se ha visto que paciente con cuadros de hipoglucemia tienen mayor riesgo a presentar alteraciones del estado de ánimo como depresión y ansiedad, se ven alteradas algunas funciones como la capacidad de manejar un auto, donde en muchos países se solicita comprobar que el paciente no ha sufrido una hipoglucemia severa ya que esto limita las habilidades del paciente y pone en riesgo su vida.²¹



Dentro de los factores de riesgo existen: Exceso absoluto o relativo de Insulina o exceso de secretagogos de insulina, dosis excesivas de insulina, depuración disminuida (enfermedad renal, enfermedad hepática, hipotiroidismo), uso de glucosa de reserva (ejercicio), aumento en la sensibilidad de Insulina (exceso de insulina, pérdida de peso, usos de sintetizadores de insulina).²²

Desbalance entre la insulina, secretagogo de Insulina y absorción de alimentos: dosis sobrestimada de insulina, colaciones suspendidas, gastroparesia, antecedente de cirugía de bypass gástrico, enfermedad de mala absorción intestinal (enfermedad celiaca) ²².

Factores de contraregulación de glucosa

Deficiente contraregulación en hipoglucemia, desconocimiento de hipoglucemia, neuropatía autonómica, deficiencia de hormonas contrarreguladoras.²²

Drogas asociadas a hipoglucemia

Acción directa de hipoglucemia (alcohol, Insulina, sulfonilureas), acción en combinación con otras drogas (metformina, IECAS), acción directa conocida (beta bloqueadores), disminución de drogas que mantienen glucosa normal.²²

Errores en administración medicamentosa

Error en aplicación de Insulina (intramuscular o intravenoso), mal apego al régimen o aplicación errónea de dosis, déficit neurológico funcional.²²

Hipoglucemia asociada a tumores

Insulinomas, metástasis a hígado, fibrosarcoma.²²

Hipoglucemia autoinmune

Anticuerpos anti-insulina, activación de receptores anti-insulina.²²



Otros: Extremos de la vida, embarazo, hospitalización previa o actual, malnutrición, nutrición parenteral total, infecciones severas o sepsis, quemaduras, macroalbuminuria, enfermedad renal crónica con TFG < 60 ml/min/m² con incidencia 13 % y 5 % de mortalidad en seguimiento a 10 años., con riesgo dos veces mayor que un paciente diabético sin enfermedad renal crónica.²²

Los pacientes diabéticos que han presentado un cuadro de hipoglucemia, esta se considera como un factor de riesgo para enfermedad coronaria aguda aumentando en un 3% en comparación con la población sin este factor de riesgo ²³

En el estudio ACCORD realizado en 2007 se encontró que existe mayor riesgo de mortalidad en pacientes que han tenido episodios de hipoglucemia sintomática o severa, las cuales se presentaron en mayor incidencia en pacientes con régimen estricto de control de glucosa en sangre en comparación con hipoglucemias aisladas en pacientes con el control estándar.²⁴

En un estudio realizado en 2004 se comparó el grado de hipoglucemia con metformina y sulfonilureas en pacientes con enfermedad renal crónica, encontrando la prevalencia de hipoglucemia en pacientes con ingesta de sulfonilureas, la cual es de igual incidencia en tratamiento único o combinado.²⁵

En Octubre de 2015, se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en población diabética tipo 2 que se medicaba con metformina por al menos 14 meses, con mal control de glucemia y hemoglobina glucosilada mayor a 8.1%, se formaron 2 grupos en el primero se agregó insulina y en el segundo grupo se agregó glibenclamida, encontrando como resultado que aumenta de manera importante los casos de hipoglucemia en pacientes medicados con insulina.²⁶



En un paciente sano a medida que disminuyen los niveles de glucosa en sangre disminuye de manera directamente proporcional la insulina. Inmediatamente después se aumenta la secreción de glucagón y se activa el sistema simpático-adrenal, el cual libera adrenalina, hormona del crecimiento (GH) y hormona adrenocorticotrófica, (ACTH) que estimula la liberación de cortisol.²⁷

Los llamados sensores de glucosa que están situados en la célula β (GLUT-2), en la vena porta (GLUT-2) y varias áreas cerebrales (núcleo ventromedial del hipotálamo y áreas adyacentes, cuyas neuronas también poseen el transportador GLUT-2).²⁷

Son activados de manera sucesiva o simultánea y coordinados por áreas hipotalámicas anexas a los centros del hambre y la sed, con la finalidad de que la glucosa que es el sustrato oxidable imprescindible para el funcionamiento cerebral llegue a éste en cantidades apropiadas. La sensación de hambre conduce a la ingesta de alimentos en un comportamiento defensivo, lo que lleva al paciente a un déficit autonómico relacionado con la hipoglucemia y una inadecuada percepción de la misma, en ambos tipos de diabetes, por lo tanto, la hipoglucemia es el resultado conjunto de la administración de fármacos de alto poder hipoglucemiante (insulina y secretagogos, así como deficiencia en la regulación y contrarregulación de glucosa en sangre.²⁷

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 avanzada los mecanismos de defensa fisiológica contra la hipoglucemia están disminuidos por: 1) falla en la disminución de las concentraciones de insulina por la ausencia de producción de insulina endógena, 2) falla en el aumento de la secreción de glucagón y 3) atenuación de la secreción de epinefrina atenuada, la hipoglucemia recurrente disminuye el umbral de las concentraciones de glucosa que activan la respuesta contrarreguladora; por esto cuando descienden las concentraciones séricas de glucosa los pacientes con hipoglucemia recurrente no experimentan síntomas adrenérgicos.



La contrarregulación defectuosa y la falla en el reconocimiento de la hipoglucemia son los componentes de la falla autonómica asociada con hipoglucemia, relacionándose con un riesgo 25 veces mayor de eventos de hipoglucemia severa en pacientes en tratamiento intensivo. La falla autonómica asociada con hipoglucemia es parcialmente reversible si se evitan los episodios de hipoglucemia. Aún deben estudiarse varios de los mecanismos que ocasionan la incapacidad para incrementar la secreción glucagón en los pacientes diabéticos, con la finalidad de desarrollar estrategias que evitan la falla de reconocimiento de la hipoglucemia.²⁸

Existe una relación de aparición de sintomatología con la glucosa sérica del paciente, en cifras < 75 mg/dl, existe una disminución de la secreción de insulina, < 70 mg/dl comienza la secreción de glucagón, epinefrina, hormona de crecimiento, norepinefrina y acetilcolina además de la presencia de síntomas autonómicos < 60 mg/dl existe un aumento de ACTH y cortisol, en cifras de 55 a 50 mg/dl comienza la aparición de síntomas neuroglucopénicos, de 45 a 30 mg/dl pueden existir crisis convulsivas o estado de coma y en aquellos pacientes que se reporta una glucemia < 20 mg/dl existe una relación directa con muerte neuronal, con secuelas neurológicas secundarias que en algunos casos llegaran a ser irreversibles.²⁸

Las manifestaciones clínicas se dividen en síntomas neurogénicos y neuroglucopénicos. Los síntomas neurogénicos son también llamados autonómicos o simpaticoadrenales y se pueden autotratarse.¹⁷

Síntomas Neurogénicos

Ansiedad o irritabilidad, temblor fino, taquicardia, polifagia, diaforesis, parestesias, taquicardia, cefalea.¹⁷

Síntomas Neuroglucopénicos

Cambios de humor y comportamiento, pérdida de la concentración, fatiga y cansancio, acinesia o dicinesia, visión borrosa, diplopía, letargia, crisis convulsivas y coma.¹⁷



Los eventos de hipoglucemia se clasifican en leve, moderado o severo, tienen mayor prevalencia en adultos mayores, el tratamiento para control de diabetes aumenta el riesgo de hipoglucemia, al igual que la nutrición inadecuada, el deterioro cognitivo y otros factores. Aunque la hipoglucemia a menudo puede ser tratada fácilmente, los cambios fisiológicos, sensoriales y cognitivos del envejecimiento pueden inhibir los mecanismos corporales que producen síntomas de advertencia de niveles bajos de glucosa en la sangre y perjudican la capacidad de reconocer tales síntomas cuando estos ocurren. Los eventos graves de hipoglucemia en adultos mayores pueden tener consecuencias devastadoras.^{21 y 22}

Aunque la justificación para implementar un control glucémico estricto como una medida de control adecuado es convincente, su aplicación podría estar asociada con mayor riesgo de hipoglucemia y consecuencias imprevistas que podrían afectar la calidad del manejo integral del paciente.²⁹

El costo de la atención puede aumentar con relación al uso de los medicamentos más nuevos y más caros que son menos propensos a causar hipoglucemia, aunque no hay evidencia definitiva de que estos agentes son realmente mejores.

El riesgo de consecuencias imprevistas podría reducirse educando a pacientes y clínicos que el control glucémico óptimo, requiere equilibrar la hiperglucemia y la hipoglucemia. Como un ejemplo: ajustando objetivos en las guías de práctica clínica A un HbA1c de 7.0 a 8.5 %, en lugar de escoger un punto de corte ajustado puede ser útil en la optimización del control glucémico.²⁹

La hipoglucemia debe tratarse en forma sistemática. Este manejo suele seguir los siguientes pasos de acuerdo con la guía de práctica clínica en México:

- Administrar una sola dosis de azúcar simple que puede ser un vaso de agua con tres cucharadas de azúcar, o el equivalente a 20-25 gramos de glucosa o un frasco de dextrosa de 50 ml al 50 %.³⁰

- Cuando existe pérdida del conocimiento o se encuentra en estado de confusión y el paciente se niega a ingerir azúcar, se le aplica un ampolla vía subcutánea o intramuscular de un miligramo de glucagón o se le administra un bolo intravenoso de dextrosa que contenga 25 gramos.³⁰
- Después de haber recibido la dosis oral o parenteral de glucosa, siempre y cuando esté consciente el paciente y tenga la capacidad de ingerir alimentos, debe otorgarse una colación rica en carbohidratos.³⁰

Es importante considerar que los pacientes con diagnóstico de diabetes con descontrol metabólico pueden presentar síntomas de hipoglucemia con niveles > 70 mg/dl (hipoglucemia relativa), mientras que aquellos con control estricto y episodios frecuentes de hipoglucemia pueden presentar episodios inadvertidos (hipoglucemia asintomática).³⁰

La guía canadiense y americana indica que:

Si el paciente consciente y capaz de deglutir el tratamiento será el siguiente:

Consumir 15-20 gramos de carbohidratos rápidamente absorbibles

15 mg de glucosa en tabletas

15 ml (3 cucharada de té) de azúcar de mesa disuelta en agua

175 ml o $\frac{3}{4}$ de taza de jugo regular o refresco

6 gomas de azúcar (LifeSavers) 1= 2.5 gramos de carbohidratos

15 ml (1 cucharada de mesa) de miel.¹⁰

Medición glucosa cada 15 a 20 minutos después y dar tratamiento nuevamente si la hipoglucemia no revierte, seguir tratamiento si fue exitoso con glucemia >70 mg/dl, continuar con una comida o colación cada 30 a 60 minutos.¹⁰

Paciente incapaz de deglutir, riesgo de broncoaspiración, combativo o con deterioro en el estado de conciencia.

Administrar glucagón 0.5-1 mg subcutáneo o intramuscular puede causar náusea o vómito administrar 1 gr de glucosa por kg de peso Intravenoso,



Mantener al paciente en posición decúbito lateral para evitar aspiración

Checar niveles de glucosa cada 15 a 20 minutos si continúa con hipoglucemia reiniciar tratamiento (puede ser oral si el paciente ya está en condiciones para deglutir). Si el tratamiento fue exitoso, continuar con comida o colación cada 30 a 60 minutos.¹⁰

Existe evidencia de alta calidad sobre el tratamiento de la glucemia en ancianos

Las decisiones óptimas deben tomarse en colaboración con los pacientes, Incorporando la probabilidad de beneficios, perjuicios y preferencias del paciente sobre el tratamiento y la dosis del tratamiento. Para la mayoría de los adultos mayores, una meta de HbA1c entre 7.5 y 9 por ciento maximizará los beneficios y minimizará los daños.³⁰

En hipoglucemia severa relacionada con ingesta de sulfonilureas se ha relacionado con 4 a 7% de mortalidad, está relacionado con pérdida de habilidades y mayores costos en cuidados de la salud. En el estudio Advance la hipoglucemia severa estuvo relacionada con un aumento significativo en el riesgo de mayores eventos cardiovasculares, con mayor tasa de eventos macro y microvasculares.³¹

En la necesidad de mantener los niveles adecuados de glucosa y hemoglobina glucosilada se pensó que mantener un nivel bajo mantendría al paciente en mejor rango de control y fuera de riesgo de complicaciones, pero se ha observado que una hemoglobina glucosilada <6.0% se relaciona con mayor riesgo de hipoglucemia, que algunos autores lo toman como un adecuado control de la enfermedad. En pacientes adultos con larga evolución de la enfermedad, es imprescindible reconocer la sintomatología y dar un tratamiento oportuno y así evitar las complicaciones que pueden ser tan severas hasta llegar a la muerte.³²



La hipoglucemia tiene gran repercusión en la calidad de vida de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y puede tener importantes consecuencias a nivel cardiovascular y cerebral. Los estudios Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) y Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-release Control Evaluation (ADVANCE) reportan que los pacientes con antecedente de uno o más eventos de hipoglucemia severa tienen un incremento de 2 a 4 veces de la tasa de mortalidad. En el estudio ACCORD se hizo un seguimiento de 3.4 años de dos grupos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2: uno con concentraciones de hemoglobina glucosilada (HbA1C) menor a 6 % y otro de 7 a 7.9 % donde el estudio se suspendió ya que en el primer grupo la mortalidad fue del 35 % contra el segundo grupo que fue del 17 %.¹⁸

La glucemia capilar comparada con la glucemia central o venosa tiene una diferencia de 15 % menor a la venosa. La hipoglucemia ocurre con mayor frecuencia en pacientes con tratamiento intensificado con insulina, en comparación con pacientes tratados con insulina dosis convencional.³³

La incidencia de hipoglucemia en diabetes mellitus tipo 2 dependerá directamente de la modalidad de tratamiento establecido. La mayor tasa de incidencia es secundaria al uso de insulina de acción corta, así como a la ingesta de sulfonilureas principalmente de vida media larga.¹⁰



JUSTIFICACIÓN.

La diabetes mellitus es considerada una pandemia, México ocupa el primer lugar en obesidad y diabetes mellitus tipo 2 siendo las complicaciones de esta la principal causa de mortalidad en edad productiva, aumentado el riesgo de mortalidad por cualquier patología coexistente hasta cuatro veces comparado con pacientes sin esta enfermedad. Dentro de las causas de muerte se encuentran las complicaciones agudas de la diabetes, de las cuales la hipoglucemia es la más común en hasta 40% de los casos, es imprescindible reconocer a los pacientes que acuden al servicio de urgencias con tales complicaciones realizando un diagnóstico y tratamiento oportuno, así como conocer la relación que existe entre la hipoglucemia y el tratamiento hipoglucemiante ya sea con sulfonilureas o con insulina.^{19,22}

En el estudio ACCORD en 2007 se encontró que existe mayor riesgo de mortalidad en pacientes que han tenido episodios de hipoglucemia sintomática o severa, presentaron mayor incidencia en pacientes con régimen estricto de control de en comparación con hipoglucemias aisladas en pacientes en control estándar.²⁴

En el estudio DCCT se reporta una tasa de 61.2 episodios de hipoglucemia por cada 100 pacientes al año en control glucémico intensivo, en comparación con una tasa de 18.7 episodios en pacientes en tratamiento convencional. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se han reportado tasas de hipoglucemia severa de 35 a 70 episodios por cada 100 pacientes al año.¹⁸

En este estudio se encontró la relación entre la hipoglucemia y la ingesta de sulfonilureas contra la aplicación de Insulinas, aunque en la diferente bibliografía menciona que el uso de cualquiera de los dos puede generar hipoglucemia no se especifica cual tiene mayor incidencia, se pretende usar el estudio con sulfonilureas que en este caso será la glibenclamida y las insulinas tanto glargina como NPH que son los fármacos más utilizados del cuadro básico con los que cuenta el Instituto constituyendo hasta el 90% del tratamiento hipoglucemiante de los pacientes que acuden a urgencias por hipoglucemia analizar y obtener esta relación y así mencionar los resultados obtenidos



HIPÓTESIS.

Existe mayor número de hipoglucemias en pacientes diabéticos tipo 2 en tratamiento con sulfonilureas que con insulina

OBJETIVOS.

OBJETIVO PRIMARIO

Determinar la asociación de hipoglucemia en pacientes diabéticos en tratamiento con insulina comparado con sulfonilureas que acuden a urgencias del HGZ 50.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1.- Conocer las características sociodemográficas de los pacientes diabéticos tipo 2 que acuden por hipoglucemia a urgencias del HGZ 50.
- 2.- Establecer los factores asociados que presentan los pacientes con hipoglucemia a su ingreso a urgencias del HGZ 50 y su relación con el tipo de tratamiento de base para diabetes tipo 2.



SUJETOS Y MÉTODOS.

Tipo de estudio: observacional

Diseño del estudio prospectivo, transversal, analítico ,

Universo de estudio: Hospital general de zona 50 del IMSS en San Luis Potosí.

Unidad de estudio: Pacientes con diagnóstico de hipoglucemia y diagnóstico previo de diabetes Mellitus tipo 2 en tratamiento con sulfonilureas y/o insulina (NPH o Glargina) que ingresen al servicio de Urgencias de HGZ.50.

Espacio: Áreas de primer contacto y observación del servicio de Urgencias del Hospital General de Zona 50, San Luis Potosí.

Tipo de muestreo: No probabilístico por conveniencia de casos consecutivos

Tamaño de muestra: De acuerdo con las características del estudio en cuestión, se decidió elaborar una muestra con población finita, con reporte del archivo del HGZ 50 de 50 pacientes con hipoglucemia en el año 2016, un nivel de confianza del 95%, distribución del 50% y margen de error alfa del 5%, mediante la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \cdot N \cdot p \cdot q}{t^2 (N-1) + Z_{\alpha}^2 \cdot p \cdot q}$$

n=45 pacientes



CRITERIOS DE SELECCIÓN

- Criterios de Inclusión:
 1. Pacientes adultos que ingresen a urgencias del HGZ 50 con diagnóstico previo diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con sulfonilureas y/o insulina NPH o glargina que presenten hipoglucemia.
 2. Que acepten participar en el estudio mediante firma del consentimiento informado por el paciente o el familiar responsable.

- Criterios de exclusión:
 1. Diabetes mellitus tipo 1.
 2. Tratamiento distinto a sulfonilureas o insulina NPH o glargina.
 3. Pacientes que no deseen participar en el estudio.
 4. Pacientes que no cuente con expediente completo.

- Criterios de eliminación:
 1. Soliciten alta voluntaria.
 2. Muerte del paciente.
 3. Que expresen no desear continuar en el estudio.



PROCEDIMIENTO

Una vez aprobado el proyecto de investigación, por el comité local de investigación y ética, se solicitó autorización del HGZ.50 del IMSS (Anexo 2) para la realización del trabajo en investigación en primer contacto y observación en el área de urgencias. En los pacientes que acudieron a recibir atención médica por sintomatología sugestiva de hipoglucemia en los que se corroboró por glucemia capilar, con cifras igual o menor a 70 mg/dl, se solicitó consentimiento informado (o a su familiar) para autorización de participar en el estudio,

Una vez autorizada la participación sin retraso en la atención del paciente en el área de primer contacto, observación o área de choque, se solicitó su ingreso dentro de su protocolo de atención, laboratorio, niveles séricos de glucosa (control de calidad) y creatinina, con toma de muestra de paciente de acceso venoso, con técnica aséptica y colocando posteriormente la muestra en tubo rojo para ser procesada en el laboratorio, la muestra pasa a centrifugación a 3500 revoluciones por minuto por 10 minutos siguiendo las recomendaciones del fabricante, se procesa la muestra en el equipo marca Hitachi/Roche Cobas 6000 en el módulo Cobas C 501. Esta máquina tiene mantenimiento diario, semanal, mensual y semestral.

Mediante el interrogatorio directo o indirecto se recabarán los datos en relación con factores asociados. Todo lo anterior se registró en la hoja de recolección de datos, que se integraran en una base en el programa Excel 2016. Se realizó el análisis de la base de datos con el programa SPSS 20.0 se procedió a elaborar la discusión y conclusión del trabajo, así como desarrollo y validación final de la tesis por autoridades correspondientes y difusión de resultados en distintos foros.

DEFINICION Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

TABLA 3- Operacionalización de variables.

VARIABLES ESPECÍFICAS

Variable	TIPO	DEFINICIÓN COCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	FUENTE
Hipoglucemia	Dependiente	Disminución súbita de la glucosa sanguínea por debajo de 70 mg/dl	Glucemia capilar menor a 70 mg/dl o síntomas de hipoglucemia	0-70 mg/dl con síntomas Neurogénicos o Neuroglucopénicos	Glucómetro o resultado de glucosa central, exploración física
Tratamiento de la diabetes tipo 2	Cualitativa, independiente, nominal	Medidas farmacológicas y no farmacológicas que se emplean en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2	Tratamiento con: 1.- Sulfonilureas 2.- Insulina NPH 3.- Insulina glargina	0 Si 1 No	Interrogatorio

VARIABLES SECUNDARIAS.

NOMBRE	TIPO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALAS DE MEDICIÓN	FUENTE
Género	Cualitativa, nominal, independiente	Conjunto de personas o seres que tienen características similares entre sí	Número de pacientes hombres y mujeres	M Masculino F Femenino	Hoja de recolección de datos o expediente clínico
Edad	Cuantitativa agrupada discreta, nominal, independiente	Tiempo cronológico desde el nacimiento	Se clasificará pacientes en tres grupos de edad	1.- Menor de 40 años 2.- 40 a 60 años 3.- Mayor de 60 años	Hoja de recolección de datos o Expediente Clínico
Factores asociados a hipoglucemia	Cualitativa, nominal, independiente	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad primaria.	1 transgresión medicamentosa 2.- Transgresión dietética 3.- Infecciones 4.- Enfermedad renal (creatinina mayor de 1.2)	0 no 1 si	Interrogatorio



ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete Rcmdr versión 2.3-2, del software R versión 3.3.2 (1) con un nivel de confianza al 95%. Se evaluó la normalidad de la distribución de las variables continuas con la prueba de Shapiro Wilk, Las variables continuas con distribución normal se reportan como promedio \pm DS y con una distribución no normal como mediana (Q1, Q3), las discretas como frecuencias (%).³⁴

Para el análisis se utilizaron el coeficiente de correlación de Spearman y la prueba de Kruskal-Wallis.³⁵



ÉTICA.

De acuerdo con la declaración de Helsinki, el presente estudio consideró las recomendaciones para la investigación biomédica en seres humanos, la cual se adaptó en la 18a Asamblea Médica Mundial en la declaración de Helsinki en 1964. Conforme a la norma oficial de investigación, se sujetó a su reglamentación ética y se respetó la confidencialidad de los datos asentados en el protocolo. El estudio representó **riesgo mínimo** para los pacientes, ya que la información se obtuvo del expediente clínico y de información verbal brindada por el paciente o familiar legalmente responsable, además de registrar resultados de laboratorio obtenidos por medio de muestra de sangre que son necesarios en este diagnóstico el cual se hace por normativa dentro del servicio de urgencias, y por lo tanto no fue necesario realizar ningún tipo de intervención directa con el paciente durante este estudio.

Este trabajo de investigación se apega a la Ley General de Salud, en su TITULO QUINTO, CAPITULO UNICO, Art 100, se desarrollará conforme a lo siguiente:

- I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica;
- II. Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo;
- III. Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación;
- IV. Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes.
- V. Las demás que establezca la correspondiente reglamentación.

El protocolo de investigación se revisó por el comité de investigación y ética médica con autorización y validación previa. Se garantizará la confidencialidad de la información obtenida en el presente estudio, del expediente clínico y proporcionado por el paciente o familiar responsable, los cuales serán utilizados exclusivamente para este protocolo y bajo resguardo de los investigadores.



RESULTADOS.

Una vez aprobado el proyecto de investigación por el comité local de investigación y ética con el número de registro: R-2017-2402-40.

Este estudio se llevó a cabo en los meses de agosto a diciembre de 2017, con un total de pacientes recabados de 50, excluyendo 5 por obtener cifras al ingreso mayores de 70 mg/dl.

Se procedió a recabar información de pacientes en el hospital general de zona número 50 del IMSS en el área de urgencias, se recabaron pacientes diabéticos tipo 2 con sintomatología de hipoglucemia en los cuales se corroboró una cifra por glucemia capilar menor a 70 mg/dl la cual se corroboró por glucosa central, previa firma de consentimiento informado por paciente o familiar responsable en caso de que las condiciones del paciente no fueran las convenientes.

Se obtuvo una muestra final de 45 pacientes de 31 a 87 años, con una media de 64 años, de los cuales 25(55.6%) son del género femenino y 20(44.4%) al género masculino.

En relación con la hipótesis del estudio se encontró una mayor frecuencia de hipoglucemia en pacientes con tratamiento con sulfonilureas 27 pacientes (60%), Insulina NPH en 14 pacientes (31%) e insulina glargina en 4 pacientes (9%).

Respecto a la cifra de glucemia capilar a su ingreso se encontró una media de 36 mg/dl, mientras que en cifras de glucosa central la media fue de 37 mg/dl, Sin encontrar una relación significativa entre ambas ($r= 0.189$, $p=0.214$).

Entre los factores relacionados están las infecciones con una frecuencia de 38 pacientes (84.4%), destacando la infección de vías urinarias en 18 pacientes (39.9%), seguida de neumonía en 13 pacientes (34.2%).

Otros factores relacionados fueron trasgresión medicamentosa en 13 pacientes (29%) y trasgresión dietética 11 pacientes (24.4%)



Dentro de las comorbilidades se encontró con mayor frecuencia el antecedente de hipertensión arterial con 28 pacientes (62.2%), enfermedad renal crónica en terapia renal sustitutiva 9 pacientes (20%), dislipidemia en 6 pacientes (13.3%).

Con valores obtenidos de creatinina al ingreso con una media de 1.4 mg/dl con valores de 0.6 a 13.2 mg/dl, con tasa de filtración glomerular de 3.9 a 96.9 ml/min/1.73 m² obtenida por la fórmula de CKD-EPI con una media de 37.5 ml/min/1.73 m².

Destacando que en este estudio los pacientes recabados con hipoglucemia el 100% tenía más de 5 años de diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2.

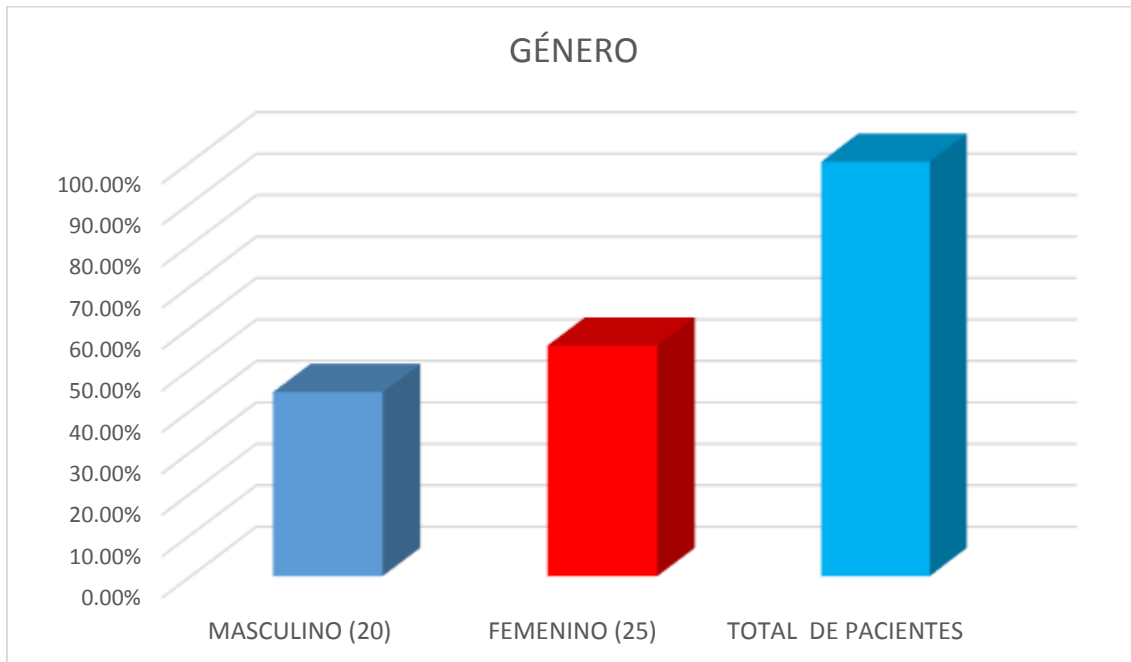
En los síntomas estudiados se dividieron en neurogénicos con una frecuencia de 21 pacientes y neuroglucopénicos los cuales fueron encontrados en 24 pacientes, se observó que en pacientes con sintomatología neurogénica podía coexistir hasta 3 síntomas en el mismo paciente.

En los síntomas neurogénicos estudiados se encontró ansiedad, irritabilidad temblor fino, taquicardia, hambre, diaforesis, parestesias y cefalea, siendo el más común las parestesias en 14 pacientes (31.1%), Los síntomas neuroglucopénicos se encontraron en 24 de los 45 pacientes que acudieron a urgencias en 15 de estos se presentaron con 3 puntos en escala de coma de Glasgow acudiendo por pérdida de estado de alerta o ser encontrados sin respuesta a estímulos los cuales se atendieron en área de choque por el estado de coma hipoglucémico los otros 9 con letargia o indiferencia al medio con un total de 24 pacientes con síntomas neuroglucopénicos.

Se analizaron los datos obteniendo los siguientes resultados

GÉNERO

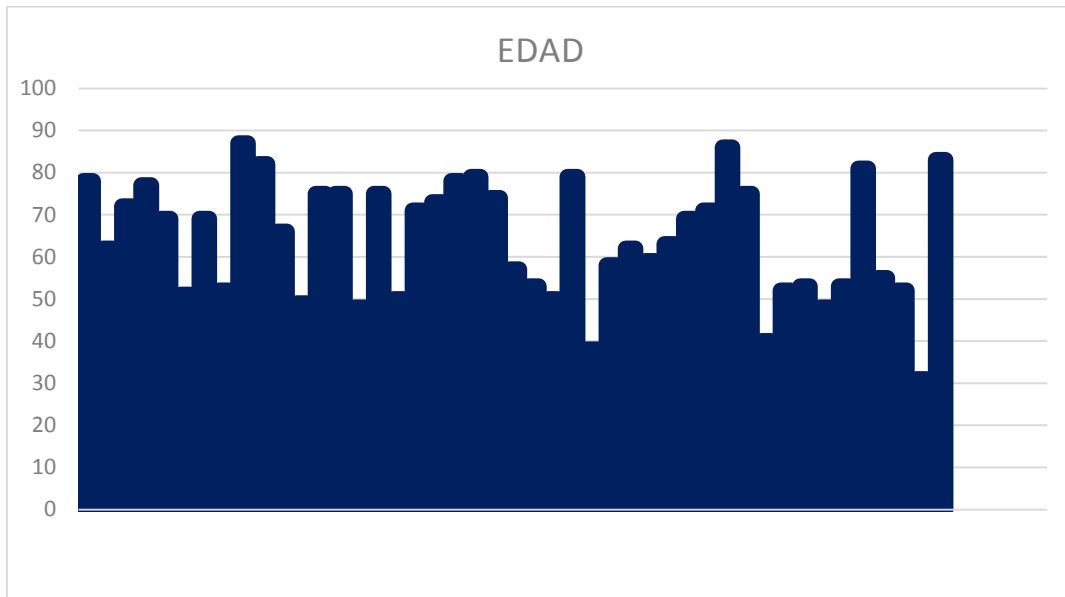
De los 45 pacientes del estudio existe una frecuencia en mujeres de 55.6% comparada con hombres de 44.4%, con predominio en mujeres lo cual coincide con la información del marco teórico descrito.



Gráfica 1 – Fuente: hoja de recolección de datos, número de pacientes obtenidos dividido por género– diciembre 2017.

EDAD

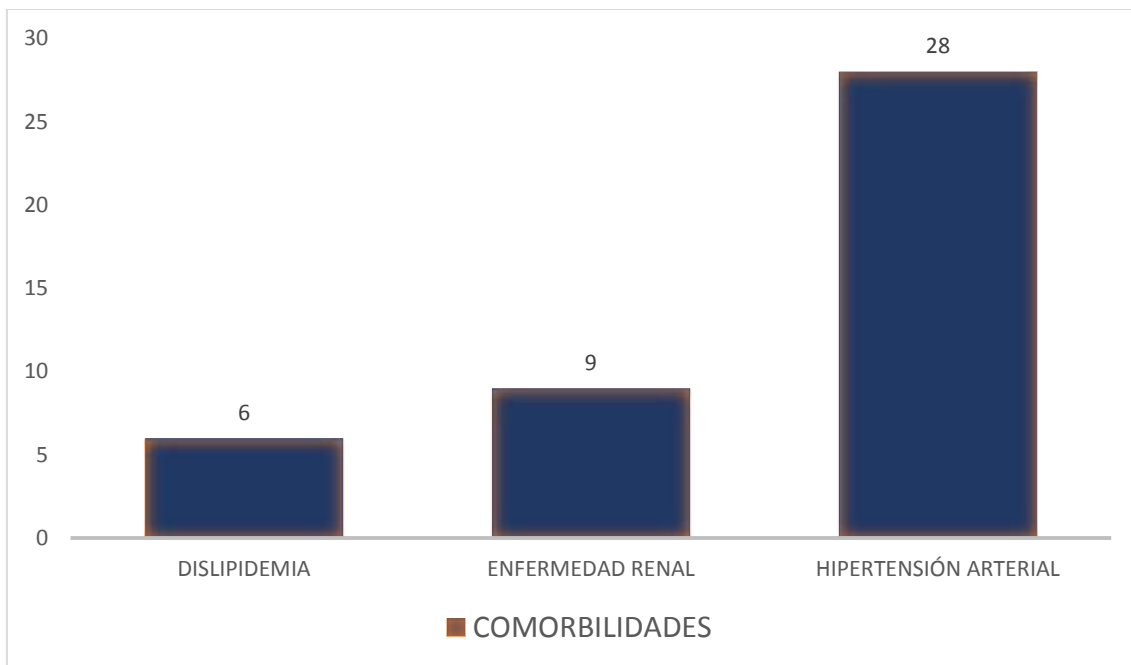
En la gráfica 2 se muestran las edades de los pacientes del estudio que van en un rango de 31 años el paciente más joven hasta 87 años, con una media de 64 años. El resto en rango de ± 13.9 años.



Gráfica 2 – Fuente: hoja de recolección de datos, tabla de las diferentes edades de los pacientes del estudio- diciembre 2017.

COMORBILIDADES

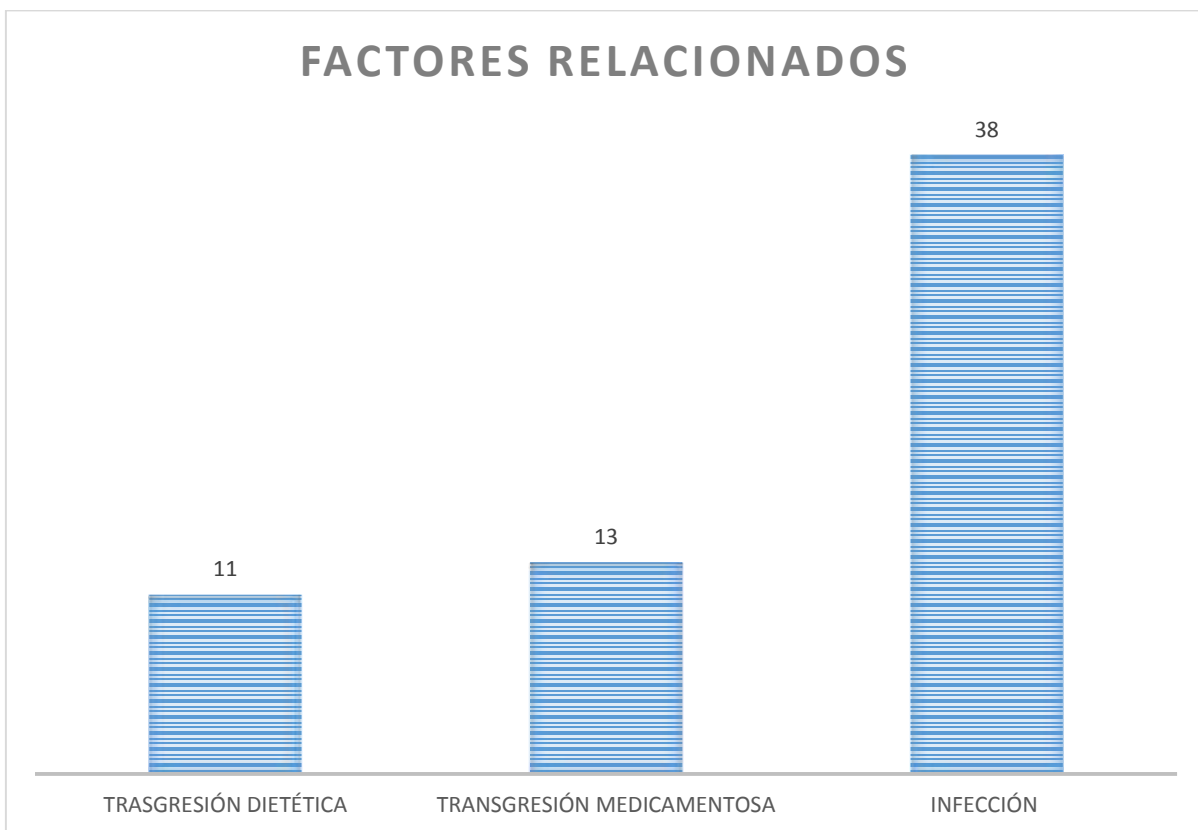
Dentro de las comorbilidades asociadas a los pacientes se encontró una frecuencia de hipertensión arterial sistémica en 28 pacientes (62.2%), seguido de enfermedad renal crónica en el 20% de pacientes diabético que acudieron por hipoglucemia, en total 9 pacientes, dislipidemia diagnosticada previamente con o sin tratamiento en 6 de los 45 pacientes (13.3%).



Gráfica 3- Fuente- hoja de recolección de datos- relación de las comorbilidades encontradas en pacientes dentro del estudio- diciembre 2017.

FACTORES RELACIONADOS

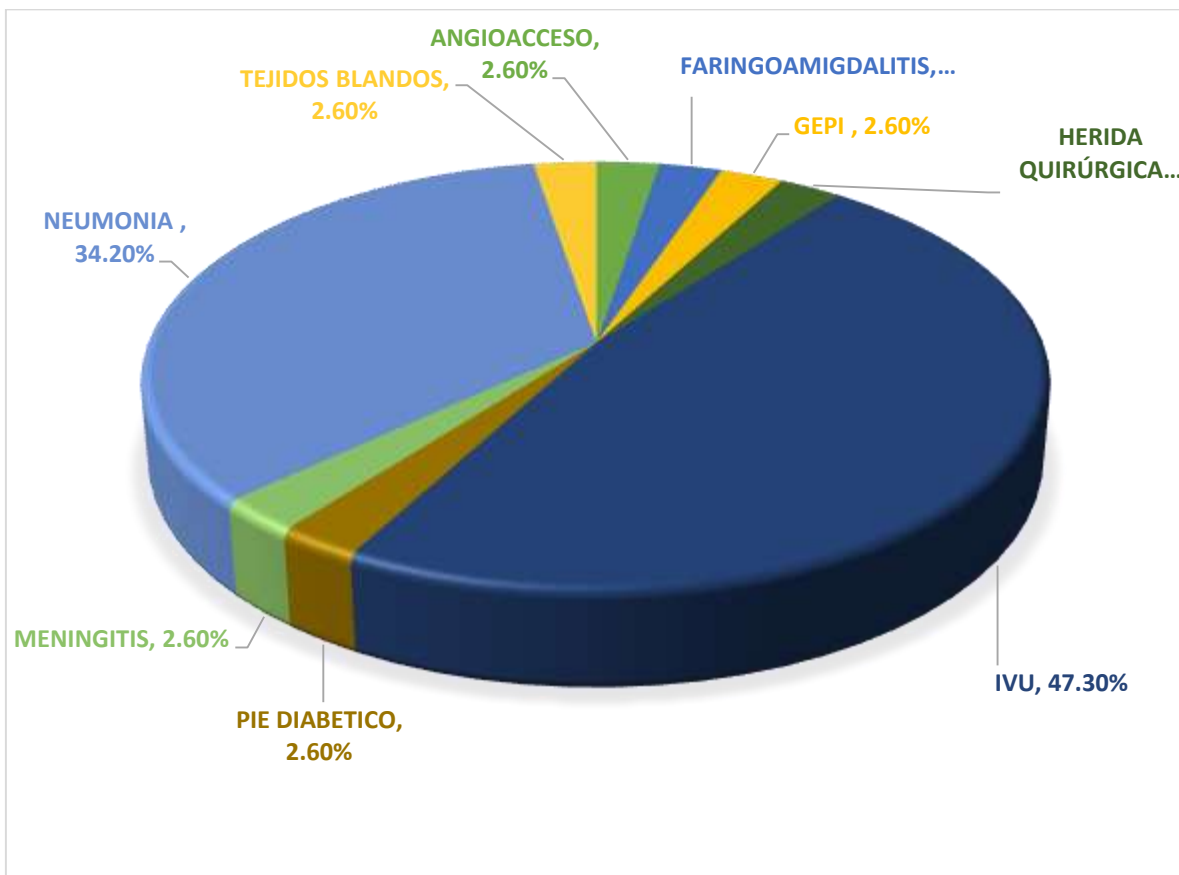
En la gráfica 4 se muestran la frecuencia de los factores relacionados que se encontraron en los pacientes de este estudio, de los cuales destaca las infecciones en un 84.4% de los pacientes estudiados, seguidos de trasgresión medicamentosa en el 29% de los pacientes, lo que coincide con el marco teórico ya que las principales causas de la descompensación de diabetes son las infecciones, dentro de estas las infecciones de vías urinarias y las infecciones de vías respiratorias bajas.



Gráfica 4 – Fuente- hoja de recolección de datos- frecuencia de presentación de los factores relacionados en los pacientes del estudio- diciembre 2017.

TIPOS DE INFECCIÓN

En esta gráfica observamos el tipo de infección más frecuente en los pacientes diagnosticada al ingreso con una frecuencia de infecciones en el 84.4% de los pacientes con 38 de 45 pacientes con proceso infeccioso al ingreso. la infección de vías urinarias en 18 pacientes, Seguido de neumonía diagnosticada en 13 pacientes, el resto de infecciones encontradas cada una solo se presentó en 1 paciente correspondiendo a 2.6% del total de pacientes con infección.



Gráfica 5 – Fuente hoja de recolección de datos- frecuencia de infecciones- separadas por grupos de acuerdo con las encontradas en este estudio- diciembre 2017.

SINTOMAS

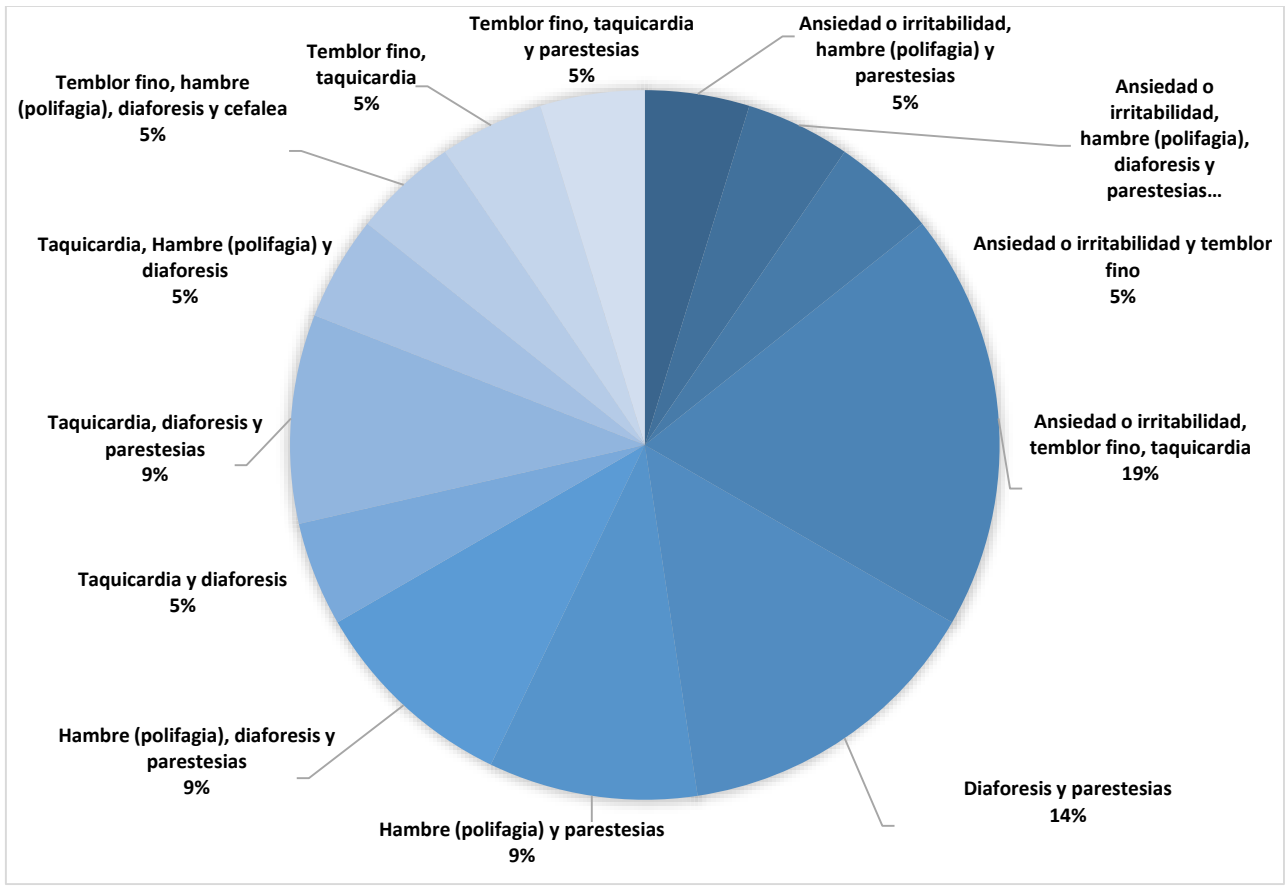
Dentro de los síntomas se encontró la siguiente relación, dividida de acuerdo con la frecuencia y el tipo de síntomas encontrados en los pacientes del estudio.

Síntomas Neurogénicos:	n = 45 (%)
Ansiedad o irritabilidad, hambre (polifagia) y parestesias	1 (2.2)
Ansiedad o irritabilidad, hambre (polifagia), diaforesis y parestesias	1 (2.2)
Ansiedad o irritabilidad y temblor fino	1 (2.3)
Ansiedad o irritabilidad, temblor fino, taquicardia	4(8.9)
Diaforesis y parestesias	3 (6.7)
Hambre (polifagia) y parestesias	2(4.4)
Hambre (polifagia), diaforesis y parestesias	2 (4.4)
Taquicardia y diaforesis	1 (2.2)
Taquicardia, diaforesis y parestesias	2 (4.4)
Taquicardia, Hambre (polifagia) y diaforesis	1 (2.2)
Temblor fino, hambre (polifagia), diaforesis y cefalea	1 (2.2)
Temblor fino, taquicardia	1 (2.2)
Temblor fino, taquicardia y parestesias	1 (2.2)
Neuroglucopénicos	24 (42.2)

Tabla 4- Fuente- hoja de recolección de datos- frecuencia de sintomatología neurogénica encontrada en los pacientes del estudio y sus combinaciones encontradas, diciembre 2017.

SINTOMAS NEUROGÉNICOS

La gráfica 6 esquematiza los diferentes síntomas neurogénicos y su presentación en los pacientes, sin presentarse alguno aislado, siendo de mayor prevalencia la taquicardia, ansiedad o irritabilidad y temblor fino.



Gráfica 6- Fuente- hoja de recolección de datos- en esta gráfica de pastel se muestran la frecuencia y las diferentes combinaciones de síntomas encontrados en los pacientes con sintomatología neurogénica- diciembre 2017.

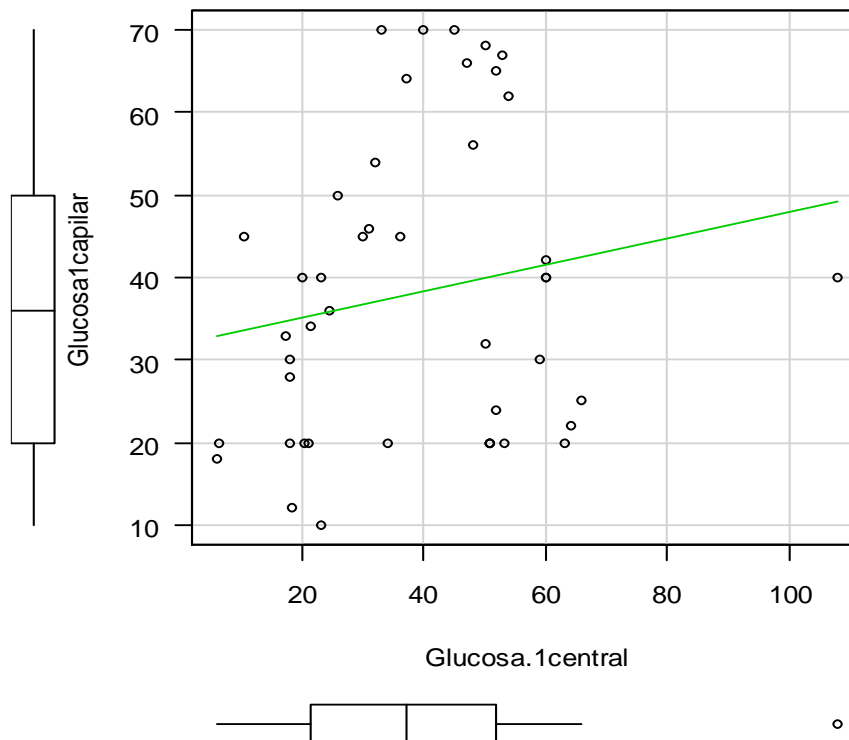
Con un total de 24 pacientes con neuroglucopenia 15 con coma hipoglucémico que requirieron manejo en sala de choque por estado neurológico y los 9 restantes con letargia como síntoma predominante en él pueden coexistir algunos síntomas neurogénicos, se describe en la siguiente tabla:

Síntomas neuroglucopénicos	n = 45 (%)
Letargia	9 (20)
Coma	15 (33.3)

Tabla 5- Fuente- hoja de recolección de datos- tabla de frecuencia y porcentaje de síntomas neuroglucopénicos encontrados en los pacientes del estudio-diciembre 2017.

En el servicio de Urgencias al ingresar un paciente con sintomatología sugerente de hipoglucemia se realizó una tira reactiva por colorimetría de manera cotidiana, para este estudio se proporcionó un glucómetro al área de triage para identificar a los pacientes del estudio, basados en la bibliografía se esperó encontrar una diferencia de 15 a 20 mg/dl entre la glucemia capilar y la glucosa central, se instauró medidas para que previo a aplicación de dextrosa o ingesta de alimentos se realizara la toma de la muestra y así corroborar la glucemia capilar.

Se encontró una diferencia de hasta 25 mg/dl con la siguiente correlación de acuerdo con la gráfica de dispersión, con una media de glucosa capilar de 36 mg/dl y glucosa central de 37 mg/dl no existe una p significativa entre ambas con rango de glucosa capilar al ingreso desde 10 hasta 70mg/dl con glucosa central en rangos de 6 a 108 mg/dl.



Grafica 7- fuente- hoja de recolección de datos- Correlación glucemia capilar y glucosa central:
 $r = 0.189$, $p = 0.214$ - diciembre 2017

La coexistencia de enfermedad renal crónica es un factor que aumenta la probabilidad de hipoglucemia por lo que se estudió el valor de creatinina al ingreso de los pacientes, con posterior cálculo de tasa de filtración glomerular para establecer enfermedad renal crónica excluyendo a los 9 pacientes que ya se encontraba en terapia sustitutiva de la función renal, tomando como cifras normales de 0.6 hasta 1.2 mg/dl, 18 pacientes se encontraron en algún estadio de enfermedad renal crónica.

NUMERO DE PACIENTES	TASA DE FILTRACION GLOMERULAR	ESTADIO DE ERC SEGÚN KDIGO
2	≥ 90 ml/min/1.73m ²	G1
12	60 a 89 ml/min/1.73m ²	G2
6	45 a 59 ml/min/1.73m ²	G3a
6	30 a 44 ml/min/1.73m ²	G3b
5	15 a 29 ml/min/1.73m ²	G4
5	< 15 ml/min/1.73m ²	G5

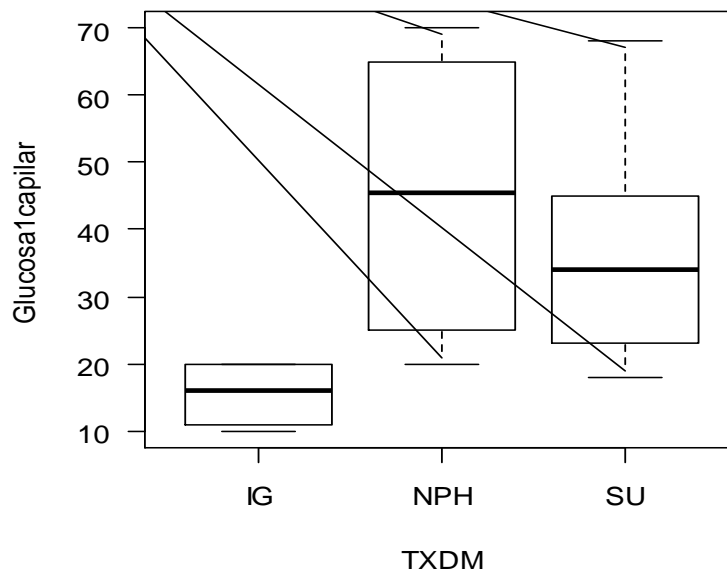
Tabla 6- fuente- hoja de recolección de datos- tabla de valores de ingreso de creatinina y tasa de filtración glomerular estimada por fórmula CKD – EPI y el grado de enfermedad renal de acuerdo con la escala KDIGO. encontrados en los pacientes del estudio-diciembre 2017

Encontrando que la mayoría de pacientes diabéticos que acudió por hipoglucemia se encontró con una tasa de filtrado glomerular entre 60 y 89 ml/min/1.73m². El 2.25% de los pacientes recabados del estudio se encontraron en estadio 5 de enfermedad renal crónica sin tratamiento renal sustitutivo en los casos mencionados sin conocimiento de la falla renal.

El objetivo principal de este protocolo es buscar la relación entre el tratamiento y la hipoglucemia, se encontraron diferentes resultados en cuanto a la incidencia y al grado de hipoglucemia presentados en los pacientes del estudio, obteniendo los siguientes resultados: Se compararon los 3 tratamientos con la glucemia capilar al ingreso encontrando una relación importante de niveles más bajos de glucemia capilar en paciente en tratamiento con insulina glargina, con una media de 16 mg/dl, seguidos de Sulfonilureas con media de 34 mg/dl e insulina NPH con medias de 45.5 mg/dl.

Medición/ Tratamiento	Sulfonilureas	Insulina NPH	Insulina glargina	p
Glucosa capilar al ingreso (mg/dl)	34 [23, 45] (18 – 68)	45.5 [28.7, 64.2] (20 -70)	16 [11.5, 20] (10 – 20)	0.006*

Tabla 7- fuente- hoja de recolección de datos- tabla de valores de glucosa capilar al ingreso, separado de acuerdo con el tratamiento recibido por el paciente de manera cotidiana para diabetes mellitus tipo 2. encontrados en los pacientes del estudio-diciembre 2017.

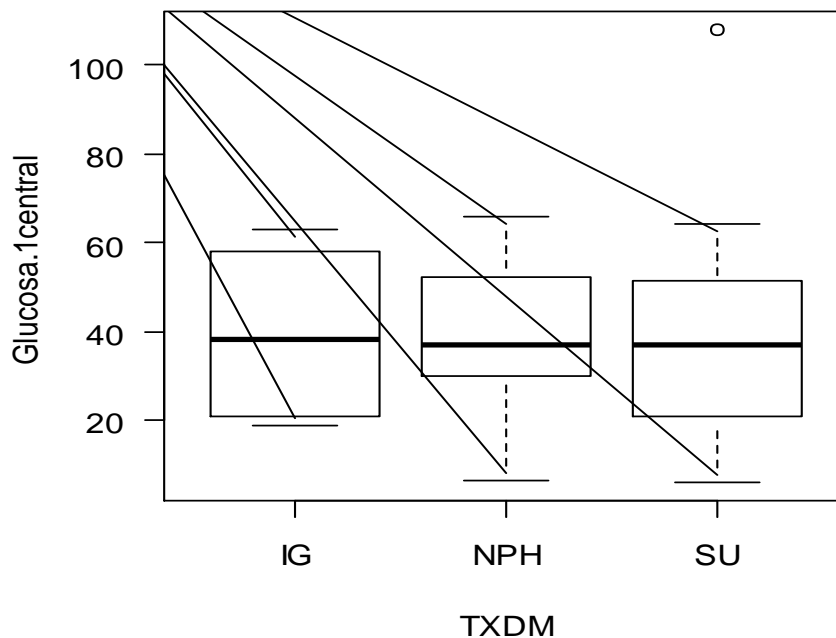


Gráfica 8- fuente- hoja de recolección de datos- se observa la relación de la glucosa capilar y el tratamiento del paciente donde se observa una cifra de glucosa menor al ingreso en pacientes que usaron insulina glargina con una $p=0.006$ - diciembre 2017.

En relación con la glucosa central inicial en los pacientes del estudio se encontró la siguiente relación con los estudios clínicos obtenidos .

Medición/ Tratamiento	Sulfonilureas	Insulina NPH	Insulina glargina	p
Glucosa al ingreso (central) mg/dl	37 [21, 51] (6 – 108)	37 [30.2, 51.7] (6.5 – 66)	38.1 [21.8, 55.6] (18.5 – 63)	NS

Tabla 8- fuente- hoja de recolección de datos- tabla de valores de glucosa central al ingreso, separado de acuerdo con el tratamiento recibido por el paciente de manera cotidiana para diabetes mellitus tipo 2. encontrados en los pacientes del estudio-diciembre 2017.



Grafica 9- fuente- hoja de recolección de datos- se muestra la relación entre la glucosa central y el tratamiento recibido por el paciente, con medias de 37 mg/dl con Sulfonilureas, 37 mg/dl con insulina NPH y 38.1 con insulina glargina, Donde el valor de p no es significativo



DISCUSIÓN.

La prevalencia de diabetes aumenta significativamente al aumentar la edad de la población; así se estima que alcanza 10 al 15% en la población mayor de 65 años y el 20 % si se considera sólo a los mayores de 80 años. Este aumento será del 40% en los países desarrollados y de casi el 170% en los que está en vías de desarrollo en la siguiente década. Entre las causas que originan este aumento la OMS reconoce como las principales: el envejecimiento paulatino de la población, los malos hábitos alimenticios y la vida sedentaria. Al año 2020 se estima que más de 35 millones de personas padecerán de diabetes mellitus tipo 2 en nuestro continente.⁴

México ocupa el primer lugar en incidencia y prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 generando un alto índice de mortalidad, siendo la principal causa las complicaciones agudas, dentro de estas la hipoglucemia es la más común, con una frecuencia de hasta 23% de los casos por el que el paciente diabético acude a recibir atención médica al área de urgencias, estos se relacionan con la edad, la polifarmacia, procesos infecciosos así como mal apego a tratamiento, tomando en cuenta otras patologías crónicas que pueden coexistir en el paciente que generan mayor vulnerabilidad para sufrir este tipo de descompensación.³

En este protocolo de investigación, se estudiaron pacientes ya conocidos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que acudieron al servicio de urgencias por presentar sintomatología sugestiva de hipoglucemia se incluyeron síntomas neurogénicos y neuroglucopénicos,

Estos pacientes se encontraban en tratamiento actual con Insulina NPH, Insulina glargina o sulfonilureas, recabándose 50 pacientes con sintomatología sugestiva de hipoglucemia, de los cuales 5 se excluyeron por cifras de glucosa de ingreso mayores a 70 mg/dl. Se busca una relación entre el tratamiento establecido, la frecuencia y las cifras de glucosa central y capilar en pacientes diabéticos con hipoglucemia.



El 7 al 25% de los pacientes diabéticos presentara 1 episodio de hipoglucemia al año, de los pacientes atendidos en urgencias en el año 2016 del IMSS HGZ.50 se atendieron 287 pacientes diabéticos, de los cuales 50 pacientes se diagnosticaron con hipoglucemia con un porcentaje de 17.4% por lo que coincide a lo citado de acuerdo con la bibliografía¹⁷

La hipoglucemia es un síndrome que se define con la triada de Whipple: 1. Síntomas neurogénicos o neuroglucopénicos, 2. Bajas concentraciones de glucosa plasmática y 3. Rápida desaparición de los síntomas luego de la administración de carbohidratos, la cual se presentó en el 100% de los pacientes, de los cuales se realizó tratamiento con ingesta de glucosa o aplicación de dextrosa IV. ¹⁸

De acuerdo con la OMS y a la curva de edad de población la mayoría de los pacientes diabéticos se encuentra en un rango de edad de 65 a 80 años, comparado con las edades de nuestro estudio, solo un paciente con 31 años, 23 pacientes se encontraron en el rango de edad de 65 años en adelante, ocupando un porcentaje de 51.1%, lo que coincide con la bibliografía de este estudio.¹

Existe un aumento en la incidencia de hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y los casos de hipoglucemia severa que requiere atención médica se presenta hasta en el 50% de los pacientes con esta complicación aguda. ²⁰

Este estudio arrojó que el 55.5% de los pacientes recabados son del sexo femenino Dentro de las comorbilidades asociadas se encontró prevalencia de hipertensión arterial en 62.2% de los pacientes, seguida de enfermedad renal crónica y dislipidemia, esto guarda una relación directa con polifarmacia la cual aumenta el riesgo de trasgresión farmacológica, uno de los principales factores asociados a hipoglucemia, que se presentó en 13 de los pacientes recolectados en este estudio.



La American Diabetes Association clasifica a la hipoglucemia en cinco categorías de acuerdo con cifras de glucosa capilar y sintomatología al ingreso del paciente.

Existe otra clasificación de severidad en base a las manifestaciones clínicas

Leve: síntomas autonómicos (neurogénicos) están presentes y el paciente es capaz de autotratarse, ingerir algún alimento. Con un reporte en nuestro estudio de 21 pacientes, los cuales requerían ingesta de carbohidratos para tratamiento

Moderada: síntomas autonómicos y neuroglucopénicos, de los cuales 9 se encontraron con letargia, se realizó tratamiento IV hasta poder mejorar las condiciones por riesgo alto de broncoaspiración al intentar alimentar al paciente

severa: El individuo requiere atención de otra persona, normalmente se encuentra inconsciente (generalmente glucosa plasmática < 50mg/dl), con 15 pacientes en estado de coma hipoglucémico que requirieron atención en el área de choque.¹⁹

Prevalciendo en este estudio los pacientes que tuvieron pérdida del estado de alerta auxiliados por terceras personas para recibir atención médica., la cual fue más común en mujeres ya que llevan un mejor control de la ingesta de fármacos, con adecuado apego a tratamiento, aunque índice más alto de infección que descompensaran la diabetes, principalmente infección de vías urinarias.¹

En estos pacientes el riesgo es aún mayor si existe una condición concomitante que ocasione una pobre respuesta para restaurar las concentraciones glucémicas o que origine una alteración en el metabolismo de los fármacos antidiabéticos. Los factores de riesgo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 incluyen factores: terapéuticos, fisiológicos y de comportamiento.¹⁸

Existe un riesgo dos veces mayor con incidencia 13 % y 5 % de mortalidad en seguimiento a 10 años en los extremos de la vida, embarazo, hospitalización previa o actual, malnutrición, nutrición parenteral total, infecciones severas o sepsis, quemaduras, macroalbuminuria, enfermedad renal crónica con TFG < 60 ml/min/m² que en un paciente diabético sin enfermedad renal crónica²²



Se observó una correlación de prevalencia de proceso infeccioso agudo en 38 pacientes de los cuales 18 presentaron infección de vías urinarias, seguido de Neumonía en 13 pacientes, se calculó la tasa de filtración glomerular obteniendo que el 48.8% de los pacientes se encuentra en una tasa de filtración glomerular menor a $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, con una media de creatinina al ingreso de 1.4 mg/dl , con un rango de 0.6 hasta 13.2 mg/dl .

Los pacientes diabéticos que han presentado un cuadro de hipoglucemia, esta se considera como un factor de riesgo para enfermedad coronaria aguda aumentando en un 3% en comparación con la población sin este factor de riesgo ²³

Existe una relación de aparición de sintomatología con la glucosa sérica del paciente, en cifras $< 75 \text{ mg/dl}$, existe una disminución de la secreción de insulina, $< 70 \text{ mg/dl}$ comienza la secreción de glucagón, epinefrina, hormona de crecimiento, norepinefrina y acetilcolina además de la presencia de síntomas autonómicos $< 60 \text{ mg/dl}$ existe un aumento de ACTH y cortisol, en cifras de 55 a 50 mg/dl comienza la aparición de síntomas neuroglucopénicos, de 45 a 30 mg/dl pueden existir crisis convulsivas o estado de coma y en aquellos pacientes que se reporta una glucemia $< 20 \text{ mg/dl}$ existe una relación directa con muerte neuronal, con secuelas neurológicas secundarias que en algunos casos llegaran a ser irreversibles.²⁸

En este estudio se observa una glucosa capilar al ingreso en rangos de 10 a 70 mg/dl con una media de 36, comparada con la glucosa central en rangos de 6 a 108 mg/dl encontrando una media de 37 mg/dl , aunque las medias se encuentran con una unidad de diferencia no existe una relación directa entre la glucemia capilar y la central de acuerdo con la gráfica de dispersión con $r=0.189$, $p 0.124$ por lo cual no fue significativa para el estudio.

La base de datos Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland/ Medicines Monitoring Unit Collaboration (DARTS/MEMO) reveló que 7.3% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con alguna insulina sufrió, al menos, un episodio anual de hipoglucemia severa. Respecto a los secretagogos de insulina,



en el primer año del estudio UKPDS, 31% de los pacientes en tratamiento con glibenclamida sufrieron síntomas de hipoglucemia moderada. El riesgo con este tratamiento es más alto en pacientes de edad avanzada, con insuficiencia renal, hepática, que ingieren alcohol o que están en tratamiento con otros medicamentos que influyen en la unión a la albúmina o en el metabolismo o excreción de las sulfonilureas (aspirina, alopurinol, warfarina, fibratos e inhibidores de la monoaminooxidasa). En un seguimiento de seis años del estudio UKPDS.¹⁸

En un estudio realizado en 2004 se comparó el grado de hipoglucemia con metformina y sulfonilureas en pacientes con enfermedad renal crónica, encontrando la prevalencia de hipoglucemia en pacientes con ingesta de sulfonilureas, la cual es de igual incidencia en tratamiento único o combinado.²⁵

En Octubre de 2015, se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en población diabética tipo 2 que se medicaba con metformina por al menos 14 meses, con mal control de glucemia y hemoglobina glucosilada mayor a 8.1%, se formaron 2 grupos en el primero se agregó insulina y en el segundo grupo se agregó glibenclamida, encontrando como resultado que aumentan de manera importante los casos de hipoglucemia en pacientes medicados con insulina.²⁶

La glucemia capilar comparada con la glucemia central o venosa tiene una diferencia de 15 % menor a la venosa. La hipoglucemia ocurre con mayor frecuencia en pacientes con tratamiento intensificado con insulina, en comparación con pacientes tratados con insulina dosis convencional.³³

La incidencia de hipoglucemia en diabetes mellitus tipo 2 dependerá directamente de la modalidad de tratamiento establecido. La mayor tasa de incidencia es secundaria el uso de insulina de acción corta, así como a la ingesta de sulfonilureas principalmente de vida media larga.¹⁰

Observamos que de los 45 pacientes del estudio 60% (27) reciben tratamiento con sulfonilureas, 31% (14) con insulina NPH y 9% (4) con insulina glargina, notando



que aquellos paciente con insulina glargina que tuvieron hipoglucemia destaca una glucosa capilar entre 10 a 20 mg/dl, sulfonilureas de 18 a 68 mg/dl, Insulina NPH 20 a 70 mg/dl, con una p 0.006, con rangos de glucosa central en diferente proporciones con media de 37 mg/dl para sulfonilureas e insulina NPH y 38.1 mg/dl para insulina Glargina. Por lo que existe una incidencia de hipoglucemia severa en paciente en tratamiento con insulina, pero una mayor frecuencia en pacientes en tratamiento con sulfonilureas.

En hipoglucemia severa relacionada con ingesta de sulfonilureas se ha relacionado con 4 a 7% de mortalidad, está relacionado con pérdida de habilidades y mayores costos en cuidados de la salud, durante este estudio se tomaron datos al ingreso del paciente sin realizar un seguimiento, de los 15 pacientes que ingresaron con coma hipoglucémico 7 se encontraban en tratamiento con sulfonilureas. En el estudio Advance la hipoglucemia severa estuvo relacionada con un aumento significativo en el riesgo de mayores eventos cardiovasculares, con mayor tasa de eventos macro y microvasculares.³¹

La hipoglucemia tiene gran repercusión en la calidad de vida de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y puede tener importantes consecuencias a nivel cardiovascular y cerebral. Los estudios ACCORD y ADVANCE reportan que los pacientes con antecedente de uno o más eventos de hipoglucemia severa tienen un incremento de 2 a 4 veces de la tasa de mortalidad. En el estudio ACCORD se hizo un seguimiento de 3.4 años de dos grupos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2: uno con concentraciones de hemoglobina glucosilada (HbA1C) menor a 6 % y otro de 7 a 7.9 % donde el estudio se suspendio ya que en el primer grupo la mortalidad fue del 35 % contra el segundo grupo que fue del 17 %.¹⁸



LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

Las limitaciones durante nuestro estudio fue que muchos de nuestros paciente y familiares no se podían incluir en el estudio por desconocer el tratamiento recibido, otra limitante es la falta de insumos como un glucómetro en el servicio de urgencias, por lo que se otorgó un glucómetro para recabar pacientes en el área de triage.

Sugerimos realizar un estudio multicéntrico que incluya a varias unidades de primer y segundo nivel del estado para una muestra mayor, con un tiempo de estudio amplio y seguimiento de los pacientes para dar a conocer los días de estancia hospitalaria, que tipo de secuelas se presentaron y a que tiempo, es de suma importancia relacionar la tasa de filtrado glomerular y los estadios iniciales donde se encuentre glucosuria y saber si esta, posee una relación o no la incidencia de hipoglucemia y así conocer a partir de que rangos se debe ajustar o proscribir la dosis tanto de sulfonilureas como insulina.

Además, es importante dar a conocer estos resultados ya que es una entidad mucho más frecuente de lo reportado, con secuelas importantes en nuestros pacientes y que de acuerdo con el envejecimiento de la población existirá un aumento en los siguientes años, lo que sospecharlo y prevenirlo tendrá una repercusión directa en la calidad de vida de nuestros pacientes.



CONCLUSIONES.

Se encontró una relación directa entre los fármacos utilizados en el paciente y la incidencia de hipoglucemia, destacando mayor frecuencia en pacientes tratados con sulfonilureas en el 60% de los pacientes diabéticos que acudieron a urgencias por hipoglucemia, Insulina glargina es el medicamento relacionado con hipoglucemia severa en el 100% de los pacientes con bajas glucosas capilares de 10 a 20 mg/dl al ingreso del paciente.

Con un rango de edad de 65 a 80 años, mayor incidencia en mujeres se presentó como comorbilidad con mayor asociación la hipertensión arterial, destacando que estos pacientes se desconocen con enfermedad renal se estadifico a los pacientes encontrando que 22(48.8%) tienen una afección renal (TFG <60 ml/min/1.73m²) con un deterioro en la función renal probablemente relacionado a la historia natural de la enfermedad, o una lesión renal aguda por procesos infecciosos al ingreso del paciente. De los factores asociados, con índice de mayor presentación la trasgresión farmacológica en 13 pacientes

Por lo tanto, es necesario vigilar a los pacientes adultos que se encuentran con ingesta de sulfonilureas ya que poseen un riesgo elevado de hipoglucemia, aunque es menor la población en tratamiento con Insulina estos presentaron hipoglucemia severa, predominante en pacientes tratados con Insulina glargina, lo que aumenta el riesgo de mortalidad anual hasta 2 veces.

A pesar de que la media se encuentra en rango similar entre la glucosa capilar y la glucosa central, no se encontró una relación entre ambas ya que existió una variación de más de 20 mg/dl por lo que esto no coincide con lo descrito en la bibliografía actual.



BIBLIOGRAFÍA.

1. Diabetes Mellitus situación actual [Internet]. 5th ed. México: OMS; 2012. Available from: [http://file:///C:/Users/Dell/Downloads/A703AD11-4627-4C96-98FF-528557228CCD%20\(5\).pdf](http://file:///C:/Users/Dell/Downloads/A703AD11-4627-4C96-98FF-528557228CCD%20(5).pdf).
2. ESTADÍSTICAS DIABETES INEGI 2013 estadísticas Diabetes INEGI 2013 [Internet]. Federación Mexicana de Diabetes. 2017, Available from: <http://fmdiabetes.org/estadisticas-diabetes-inegi-2013>.
3. Diabetes: #1 causa de muerte en México - Alianza por la Salud Alimentaria. Alianzasalud.org.mx. 2017, Available from: <http://alianzasalud.org.mx/2013/05/diabetes-1-causa-de-muerte-en-mexico>.
4. Alegre-Díaz J, Herrington W, López-Cervantes M, Gnatiuc L, Ramirez R, Hill M Et al. Diabetes and Cause-Specific Mortality in Mexico City. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(20):1961-1971.
5. Standards of Medical Care in Diabetes—2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2016;40(Supplement 1).
6. Mediavilla Bravo J. Guías en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2. *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 2014; 40:11-18.
7. Hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus. 19th ed. MEDISAN. Santiago de Cuba, Cba: Dra. C. Olga Lidia Pereira Despaigne, I MsC. Maricela Silvia Palay Despaigne, II MsC. Argenis Rodríguez Cascaret, III MsC. Rafael Manuel Neyra Barros III y Dra. Maria de los Angeles Chia Mena IV; 2015. p. 555-561.



8. Bloomgarden, Z. and Handelsman, Y. (2015). Approaches to treatment 2: Comparison of American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) and American Diabetes Association (ADA) type 2 diabetes treatment guidelines. *Journal of Diabetes*, 8(1), pp.4-6.
9. Luisa estela Gil Velazquez, Maria Juana Gil-Acosta, Elia R Dominguez Sanchez, Laura del Pilar Torres Arreola, Juan Humberto Medina Chavez. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Revista Médica indexada IMSS*. 2013;(51):104-119.
10. Tratamiento actual de la Diabetes Mellitus [Internet]. 20th ed. Holguin, Cuba: CORREO CIENTÍFICO MÉDICO DE HOLGUÍN; 2016 [cited 9 August 2017]. Available from: <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid-S002576802014000400001&script=sciart,text>.
11. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327-1334.
12. Nathan, D. (2009). Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A Consensus Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes: Response to Woo and Eizirik. *Diabetes Care*, 32(3), pp. e37-e38.
13. Lipska K, Krumholz H, Soones T, Lee S. Polypharmacy in the Aging Patient. *JAMA*. 2016; 315(10):1034.
14. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 Informe Final de Resultados.



15. Datos sobre la diabetes. American Diabetes Association. 2017 [cited 20 January 2017]. Available from. <http://www.diabetes.org/es/informacion-basica-de-la-diabetes/datos-sobre-la-diabetes>.
16. Hernández-Ávila, M., Pablo Gutiérrez, J. and Reynoso-Noverón, N. (2013). Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. Salud Pública de México, 55(Supl.2), p.129.
17. Morales, J. and Schneider, D. (2014). Hypoglycemia. The American Journal of Medicine, 127(10), pp. S17-S24.
18. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, Heller SR, Rodriguez H, Rosenzweig J, Vigersky R. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98:1845-1859.
19. Cheng, A. and Lau, D. (2013). The Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines—Raising the Bar and Setting Higher Standards! Canadian Journal of Diabetes, 37(3), pp.137-138.
20. Shriram V, Mahadevan S, Anitharani M, Jagadeesh N, Kurup S, Vidya T Et al. Reported hypoglycemia in Type 2 diabetes mellitus patients: Prevalence and practices-a hospital-based study. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2017;21(1):148.
21. Seaquist, E., Anderson, J., Childs, B., Cryer, P., Dagogo-Jack, S., Fish, L., Heller, S., Rodriguez, H., Rosenzweig, J. and Vigersky, R. (2013). Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. Diabetes Care, 36(5), pp.1384-1395.



22. Alsahli, M. and Gerich, J. (2013). Hypoglycemia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 42(4), pp.657-676.
23. Leong A, Berkowitz S, Triant V, Porneala B, He W, Atlas S Et al. Hypoglycemia in Diabetes Mellitus as a Coronary Artery Disease Risk Factor in Patients at Elevated Vascular Risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(2):659-668.
24. Bonds D, Miller M, Bergenstal R, Buse J, Byington R, Cutler J et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010;340(jan08 1): b4909-b4909.
25. Roumie, C., Min, J., Greevy, R., Grijalva, C., Hung, A., Liu, X., Elasy, T. and Griffin, M. (2016). Risk of hypoglycemia following intensification of metformin treatment with insulin versus sulfonylurea. *Canadian Medical Association Journal*, 188(6), pp. E104-E112.
26. Van Dalem J, Brouwers M, Stehouwer C, Krings A, Leufkens H, Driessen J Et al. Risk of hypoglycaemia in users of sulphonylureas compared with metformin in relation to renal function and sulphonylurea metabolite group: population based cohort study. *BMJ*. 2016; i3625.
27. Cabezas-Cerrato, J. (2004). Hipoglucemia en la diabetes, fisiopatología, clínica y tratamiento. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 9(17), pp.1029-1033.
28. Ballin M. Hypoglycemia. *AJN, American Journal of Nursing*. 2016;116(2):34-39.



29. Rodriguez-Gutierrez R, Lipska K, McCoy R, Ospina N, Ting H, Montori, V. Hypoglycemia as an indicator of good diabetes care: BMJ. 2016; i1084.
30. 2017. Available from:
<http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/718GER.pdf>.
31. Kreider, K., Padilla, B. and Pereira, K. (2017). Hypoglycemia in Diabetes: Challenges and Opportunities in Care. *The Journal for Nurse Practitioners*, 13(3), pp.228-234.
32. McCoy R, Lipska K, Yao X, Ross J, Montori V, Shah N, Intensive Treatment and severe hypoglycemia Among Adults with type 2 Diabetes. *JAMA Internal Medicine* 2016: 176(7), 969.
33. Gomes, T., Martins, D., Tadrus, M., Paterson, J., Shah, B., Tu, J., Juurlink, D., Chu, A. and Mamdani, M. (2017). Association of a Blood Glucose Test Strip Quantity-Limit Policy with Patient Outcomes. *JAMA Internal Medicine*, 177(1), p.61.
34. R Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.
35. Babyak MA. What You See May Not Be What You Get: A Brief, Nontechnical Introduction to Overfitting in Regression-Type Models. *Psychosomatic Medicine* 2004; 66: 411–421



ANEXOS.

ANEXO 1

 MÉXICO <small>ESTADOS UNIDOS MEXICANOS</small>		Dirección de Prestaciones Médicas <small>Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud Coordinación de Investigación en Salud</small>	
---	---	---	---

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **2402** con número de registro **17 CI 24 028 082** ante COFEPRIS.
N. GRAL. ZONA -MF- NUM. 1, SAN LUIS POTOSÍ

FECHA **11/09/2017**

DR. JUAN PABLO GARCIA UGALDE

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

INSULINA CONTRA SULFONILUREAS Y SU ASOCIACIÓN CON HIPOGLUCEMIAS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DE UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL EN SAN LUIS POTOSÍ

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Num. de Registro
R-2017-2402-40

ATENTAMENTE



DR.(A). BEATRIZ LEÓNOR FERNÁNDEZ RUIZ
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 2402

IMSS
MEXICANA DEL SEGURO SOCIAL



ANEXO 2

HOJA DE AUTORIZACIÓN

San Luis Potosí a 03 de Enero del 2018

Dr. Jorge Alfredo García Hernández

Coordinador clínico de educación e investigación en salud de UMAA.50

PRESENTE.

Por medio de la presente solicito a usted Autorización para llevar a cabo el estudio de investigación cuyo tema es “insulina contra sulfonilureas y su asociación con hipoglucemias en el servicio de urgencias de un hospital de segundo nivel en San Luis Potosí”, dicho estudio se llevará a cabo en el servicio de Urgencias del hospital HGZ 50 S.L.P. durante el periodo comprendido entre el primero de Agosto 2017 hasta obtener muestra requerida de 45 pacientes, que se pretende sea en un promedio de 5 a 6 meses.

Este estudio lo llevaré a cabo para obtener el título de especialista en urgencias medico quirúrgicas y se realizara respetando las normas y estatutos del Instituto Mexicano de Seguro Social, bajo consentimiento informado por cada paciente que participe en dicho estudio.


Brindándole un agradecimiento de antemano, queda de usted:

ATENTAMENTE:

Dr. Julio César Suárez Loera.

Médico Residente de segundo grado de la Especialidad de Urgencias Medico
Quirúrgicas

ANEXO 3

	INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)
Nombre del estudio:	“INSULINA CONTRA SULFUNILUREAS Y SU ASOCIACIÓN CON HIPOGLUCEMIAS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DE UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL EN SAN LUIS POTOSI”.
Lugar y fecha:	San Luis Potosí; Hospital general de zona 50 durante el período Agosto - diciembre 2017
Número de registro:	R-2017-2402-40.
Justificación y objetivo del estudio:	El tratamiento que recibe para la diabetes es el disponible en el cuadro básico del IMSS, en este estudio se pretende establecer si hay relación con el tratamiento que recibe y el haber presentado hipoglucemia, lo que podrá esclarecer cuál sería el más apropiado para nuestra población y evitar esta complicación.
Procedimientos:	Se tomará muestra de acceso venoso para obtener el resultado de creatinina, glucosa y con exploración física se obtendrá escala de Glasgow y signos vitales
Posibles riesgos y molestias:	Como parte de su atención y diagnóstico integral en el servicio de urgencias al presentar hipoglucemia se le deben tomar muestras de sangre capilar (punción en el dedo) y venosa (punción en la vena), lo cual puede ocasionar dolor o ardor mínimo durante la punción, equimosis o hematoma posterior a la punción, pero no se le realizará ninguna intervención adicional.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	El beneficio será a largo plazo al identificar en nuestra población la mejor opción de tratamiento para la diabetes, pudiendo disminuir su reingreso a urgencias por hipoglucemia secundaria al tratamiento
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se proporcionarán los resultados de su estudio en caso de así solicitarlo, orientándosele si requiere un reajuste de tratamiento o no.
Participación o retiro:	El participante podrá retirarse del estudio en el momento que así lo decida, a pesar de haber firmado el consentimiento informado, sin que esta decisión influya en su atención médica integral dentro del hospital
Privacidad y confidencialidad:	Los datos personales obtenidos y resultados de laboratorio se manejarán confidencialmente solo dándose a conocer en forma individual al participante del estudio de así solicitarlo y a las autoridades competentes en caso de necesitar alguna intervención de orientación con el personal de salud, así mismo dichos datos serán resguardados y usados exclusivamente por investigadores
Disponibilidad tratamiento médico (si aplica):	
Beneficios al término del estudio:	Al identificar cuál de los tratamientos se asocia más a hipoglucemia, se difundirán los resultados en primer y segundo nivel de atención, con la sugerencia de modificar el tratamiento de la diabetes mellitus 2 sin dejar a un lado la individualidad del paciente y el criterio médico. Pretendiendo disminuir el ingreso de pacientes con hipoglucemia a urgencias, evitando el riesgo que implica esta complicación.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Juan Pablo García Ugalde 4442237902
Colaboradores:	Dr. Julio César Suárez Loera 4441911121Dr. / Dra. Ma. Del Pilar Fonseca Leal 4442237902
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx	
Nombre y firma del sujeto	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
1Testigo	2Testigo
Nombre, dirección, relación y firma	Nombre, dirección, relación y firma
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio	
Clave: 2810-009-013	



ANEXO 4

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha: _____

Nombre: _____ NSS: _____
 (Apellido paterno, Apellido materno, Nombre)

Género: _____ Edad: _____

Marque con una X si el paciente presenta alguno de los siguientes factores asociados:

Comorbilidades 1 de las siguientes: Dislipidemia, Hipertensión arterial SI NO
 Trasgresión alimentaria SI NO
 Trasgresión medicamentosa SI NO
 Infecciones SI NO

Tratamiento actual para diabetes mellitus tipo 2:

MEDICAMENTO	DOSIS

Ingesta de alcohol en las últimas 24 horas: SI NO

Nivel de Glucosa al ingreso: Tira Reactiva: _____

Glucosa central _____ mg/dl. Nivel de Creatinina al ingreso: _____ mg/dl

Síntomas al ingreso: Glasgow _____ Neurogénicos _____ Neuroglucopénicos _____

Elaboro: _____.

Síntomas Neurogénicos: ansiedad o irritabilidad, temblor fino, taquicardia, polifagia, diaforesis, parestesias, cefalea.¹⁷ Síntomas Neuroglucopénicos: cambios de humor y comportamiento, pérdida de la concentración, fatiga y cansancio, acinesia o dicinesia, visión borrosa, diplopía, lenguaje lento, crisis convulsivas, coma.¹⁷

ANEXO 5 Cronograma de actividades

ACTIVIDAD/MES		Dic m bre 2016	Enero 2017	Febrero 2017	Marzo 2017	Abril 2017	Mayo- julio 2017	Julio a Diciem bre 2017	Enero 2018	Febrero 2018
Diseño del proyecto										
Revisión de la literatura										
Marco teórico										
Justificación										
Pregunta de investigación										
Diseño y selección de muestra										
Instrumento de recolección										
Ingreso a la p Plataforma del SIRELCIS										
Observaciones del CLIES										
Aceptación del protocolo y posibles modificaciones de acuerdo con las observaciones del CLIES										
Recolección y análisis de datos										
Redacción final del escrito y entrega de la tesis										
Difusión en diversos foros y posible publicación										



ANEXO 6

INFORME TECNICO

DATOS DE ESTUDIO

RAZON SOCIAL DEL USUARIO: Hospital General de zona No 50

PATROCINADOR: No aplica

TITULO DE PROTOCOLO DE INVESTIGACION: INSULINA CONTRA SULFONILUREAS Y SU ASOCIACIÓN CON HIPOGLUCEMIAS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DE UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL EN SAN LUIS POTOSÍ.

NUMERO DE PROTOCOLO: R-2017-2402-40.

ESTATUS DE ESTUDIO: Finalizado

NÚMERO DE SUJETOS ENROLADOS A NIVEL LOCAL: 45 Pacientes

FECHA DE PRIMER ENROLAMIENTO A NIVEL LOCAL: 11 de agosto 2017.

FECHA DE CORTE DE ESTUDIO A NIVEL LOCAL: 11 de diciembre 2017.

CENTRO DE INVESTIGACION PARTICIPANTE: HOSPITAL GENERAL DE ZONA 50

DESARROLLO DEL ESTUDIO

DE AGOSTO DEL 2017 A DICIEMBRE DEL 2017

MATERIAL Y METODOS:

Tipo de estudio: observacional

Diseño del estudio prospectivo, transversal, analítico ,

Universo de estudio: Hospital general de zona 50 del IMSS en San Luis Potosí.

Unidad de estudio: Pacientes con diagnóstico de hipoglucemia y diagnóstico previo de diabetes Mellitus tipo 2 en tratamiento con sulfonilureas y/o insulina (NPH o Glargina) que ingresen al servicio de Urgencias de HGZ.50.



Espacio: Áreas de primer contacto y observación del servicio de Urgencias del Hospital General de Zona 50, San Luis Potosí.

Tipo de muestreo: No probabilístico por conveniencia de casos consecutivos

Tamaño de muestra: De acuerdo con las características del estudio en cuestión, se decidió elaborar una muestra con población finita, con reporte del archivo del HGZ 50 de 50 pacientes con hipoglucemia en el año 2016, un nivel de confianza del 95%, distribución del 50% y margen de error alfa del 5%, mediante la siguiente fórmula:

$n=45$ pacientes

Límite de tiempo: agosto 2017 a diciembre 2017.

Espacio: área de primer contacto y observación del área de urgencias.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete Rcmdr versión 2.3-2, del software R versión 3.3.2 (1) con un nivel de confianza al 95%. Se evaluó la normalidad de la distribución de las variables continuas con la prueba de Shapiro Wilk, Las variables continuas se reportan como promedio (mediana) [Q1, Q3] (min – max), las discretas como frecuencias (%). Se realizó un análisis con la prueba de independencia de chi cuadrada para comprobar el objetivo primario. Dado que no existen estudios similares en la literatura se realizará un estudio piloto con 30 a 60 pacientes.



CRONOGRAMA

ACTIVIDAD/MES		Dicimbre 2016	Enero 2017	Febrero 2017	Marzo 2017	Abril 2017	Mayo-julio 2017	Julio a Diciembre 2017	Enero 2018	Febrero 2018
Diseño del proyecto										
Revisión de la literatura										
Marco teórico										
Justificación										
Pregunta de investigación										
Diseño y selección de muestra										
Instrumento de recolección										
Ingreso a la plataforma del SIRELCIS										
Observaciones del CLIES										
Aceptación del protocolo Y posibles modificaciones de acuerdo con las observaciones del CLIES										
Recolección y análisis de datos										
Redacción final del escrito y entrega de la tesis										
Difusión en diversos foros y posible publicación										



RESULTADOS

Existe una mayor frecuencia de hipoglucemia en pacientes en tratamiento con sulfonilureas con 60% de los pacientes del estudio, con una glucemia capilar al ingreso en aquellos pacientes que utilizan insulina glargina notablemente más bajos en comparación con insulina NPH y sulfonilureas, con una variación de glucemia capilar y central de más de 20 mg/dl, con factor asociado en 38 pacientes a las infecciones de vías urinarias, seguido de trasgresión farmacológica, predominante en pacientes de 60 a 85 años, en género femenino, se logró demostrar que es más frecuente la hipoglucemia en pacientes diabéticos tratados con sulfonilureas y en 48.8% de los paciente se encontró una tasa de filtración glomerular en estadio 3 o mayor de acuerdo a la clasificación KDIGO

CONCLUSIONES

Se encontró una relación directa entre los fármacos utilizados en el paciente y la incidencia de hipoglucemia, destacando mayor frecuencia en pacientes tratados con sulfonilureas en el 60% de los pacientes diabéticos que acudieron a urgencias por hipoglucemia, Insulina glargina es el medicamento relacionado con hipoglucemia severa en el 100% de los pacientes con bajas glucosas capilares de 10 a 20 mg/dl al ingreso del paciente.

Con un rango de edad de 65 a 80 años, mayor frecuencia en mujeres se presentó como comorbilidad con mayor asociación la hipertensión arterial, destacando que estos pacientes se desconocen con enfermedad renal se estadifico a los pacientes encontrando que 22(48.8%) tienen una afección renal (TFG <60 ml/min/1.73m²) con un deterioro en la función renal probablemente relacionado a la historia natural de la enfermedad, o una lesión renal aguda por procesos infecciosos al ingreso del paciente. De los factores asociados, con índice de mayor presentación la trasgresión farmacológica en 13 pacientes

Por lo tanto, es necesario vigilar a los pacientes adultos que se encuentran con ingesta de sulfonilureas ya que poseen un riesgo elevado de hipoglucemia, aunque



es menor la población en tratamiento con Insulina estos presentaron hipoglucemia severa, predominante en pacientes tratados con Insulina glargina, lo que aumenta el riesgo de mortalidad anual hasta 2 veces.

A pesar de que la media se encuentra en rango similar entre la glucosa capilar y la glucosa central, no se encontró una relación entre ambas ya que existió una variación de más de 20 mg/dl por lo que esto no coincide con lo descrito en la bibliografía actual.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Los referidos en Suárez JC: INSULINA CONTRA SULFONILUREAS Y SU ASOCIACIÓN CON HIPOGLUCEMIAS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DE UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL EN SAN LUIS POTOSÍ. UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ; 2017.



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **2402** con número de registro **17 CI 24 028 082** ante COFEPRIS.

H. GRAL. ZONA - MF - NUM. 1, SAN LUIS POTOSÍ

FECHA 11/09/2017

DR. JUAN PABLO GARCIA UGALDE

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

INSULINA CONTRA SULFONILUREAS Y SU ASOCIACIÓN CON HIPOGLUCEMIAS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DE UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL EN SAN LUIS POTOSÍ

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2017-2402-40

ATENTAMENTE


DR.(A). BEATRIZ LEÓNOR FERNÁNDEZ RUIZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 2402

IMSS

SEGURIDAD SOCIAL