

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SECRETARIA DE SALUD
"HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL
GEA GONZALEZ"
DIVISION DE MEDICINA INTERNA

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE
HIPOGLUCEMIA Y NEUROGLUCOPENIA EN PACIENTES
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 QUE RECIBEN
TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE LA
ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:
DR. ALFREDO PEREZ CUADRA

ASESOR DE TESIS:
DR. ROGELIO ZACARIAS CASTILLO



MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE 2005

0348771



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Secretaría de Salud**Hospital General "Dr. Manuel Gea González"**

Factores de riesgo para el desarrollo de hipoglucemia y neuroglucopenia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que reciban tratamiento farmacológico.

Investigador Responsable.- Dr. Rogelio Zacarías Castillo
Jefe del Departamento de Medicina Interna
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

Investigador Principal.- Dr. Alfredo Pérez Cuadra
Médico residente de cuarto año de Medicina
Interna.

Investigadores Asociados.- Dr. Miguel Angel Reyes Martínez
Médico adscrito al servicio de Medicina Interna

Dr. Luis Bermúdez Maldonado
Médico residente de segundo año de Medicina
Interna.

Servicio de hospitalización y consulta externa del departamento de
Medicina Interna. Hospital General "Dr. Manuel Gea González."

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido del m. trabajo *receptorat.*
NOMBRE: Alfredo Pérez Wadra

3

FECHA: 30 Sept 05

FIRMA:



HOSPITAL GENERAL
DR. MANUEL GEA GONZALEZ

DIRECCION
DE INVESTIGACION

DRA. ANA FLISSER
DIRECTORA DE INVESTIGACIONES

HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

DIRECCION DE ENSEÑANZA



DR. FRANCISCO JAVIER RODRIGUEZ SUÁREZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. RITA VALENZUELA ROMERO
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA DE PREGRADO Y
POSTGRADO



DR. ROGELIO ZACARIAS CASTILLO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO, JEFE DE DIVISION DE
MEDICINA INTERNA Y ASESOR DE TESIS

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. A. M.

DEDICATORIA

A Leonardo y Eloisa Cuadra.

A Imelda Cuadra, por fomentar en mí un espíritu de lucha y siempre estar ahí en los momentos más difíciles.

A mis hermanos Sergio y Adrián, por comprenderme siempre pese a la distancia.

A Alejandro Flores, por tu lealtad y ponderar la unión de una familia.

A mi padre, por ser la lección más grande de mi vida.

A Israel Amezcua, por contar desde hace mucho tiempo con tu amistad y capacidad para escuchar, sabedor de que siempre estarás ahí.

Al Dr. Víctor M. Arrubarrena, por siempre creer en mí.

A Héctor y Javier Cuadra Moreno, porque pese al silencio es mejor recordar los momentos más bellos y valiosos que algún día compartimos.

A Mariana... porque nadie es perfecto.

AGRADECIMIENTOS

A los maestros y médicos del Hospital General Dr. Manuel Gea González, quienes con el ejercicio diario de la práctica médica me confrontaron para hacerme reflexionar en mis defectos.

A mis compañeros Héctor Martínez, Francisco Rodríguez y Eduardo Bravo, por su sinceridad y palabras en las buenas y en las malas.

A la familia Costa, por su inconmensurable calidad humana.

A los pacientes y enfermos, porque son el modelo a seguir en lo físico y en lo humano.

A Pilar Mata, por su paciencia e interés en este trabajo.

INDICE	PAGINAS
I.- ANTECEDENTES	6
II.- MATERIAL Y METODOS	32
III.- RESULTADOS	41
IV.- DISCUSION	57
V.- CONCLUSIONES	65
VI.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	67

I.- ANTECEDENTES.-

I.1.- La Diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de enfermedades metabólicas que se caracterizan por cifras de glucosa elevadas resultantes de defectos en la secreción de insulina, en su acción o ambas. **(1)**

Existen diversos procesos involucrados en la fisiopatología de la diabetes. Dichos procesos varían desde la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas con la consecuente deficiencia de insulina, hasta anomalías que resultan en la resistencia a la acción de la insulina. **(1)**

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la cual ocurre en el 90 a 95% de la población mundial, se caracteriza por una resistencia a la insulina con una relativa deficiencia parcial en la secreción. Este tipo de diabetes mellitus se ha incrementado con proporciones epidémicas en los Estados Unidos de América; se estima que 16 millones de personas ya tengan el diagnóstico de esta enfermedad, y de manera similar, otros 16 millones de personas tengan estados "prediabéticos" o aún no hayan sido diagnosticados.

Por otra parte, en Estados Unidos, casi el 8% de la población adulta y el 19% de la población mayor de 65 años tienen diabetes. Existen 800 mil nuevos casos de diabetes por año, de los cuales casi todos son de tipo 2. **(1,2)**

Agregándose a los factores de riesgo previamente determinados para el desarrollo de la diabetes mellitus, se describen diversos grupos étnicos y raciales que son particularmente conocidos como de alto riesgo para desarrollar

diabetes, incluyendo negros, hispanos, habitantes de regiones de Asia y del Pacífico, así como nativos americanos. (7)

La DM en nuestro país es un problema importante de salud pública. En México para 1999 la DM ocupaba el tercer lugar de mortalidad por debajo de enfermedades del corazón y el cáncer. (3)

La prevalencia de pacientes diabéticos en el 2001 muestra que el 59.8% de los pacientes conocía su enfermedad, el 11% acudía regularmente a tratamiento y el 29.2% desconocía la enfermedad. (4)

La encuesta nacional de salud del año 2000 revela la prevalencia por regiones de la DM en nuestro país, mostrando que el 11.8% se encuentra en la parte norte, el 9.1% en la región de occidente, 14.2% en el centro y sur del país, y tan sólo en el Distrito Federal se concentra el 14.5% de la población diabética. (5)

I.2.- CLASIFICACION DE LA DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus actualmente se clasifica según la American Diabetes Association (ADA) en 4 tipos según su etiología.

En la diabetes mellitus tipo 1, (DM1) en la cual ocurre en el 5-10% de la población mundial, es aquella que se destaca por el componente inmunológico dirigido contra la célula beta del páncreas, por lo que la reserva de insulina se agota de manera progresiva hasta la ausencia total, por lo que requieren insulina para sobrevivir, habitualmente su manifestación principal es la cetoacidosis diabética y éstos pacientes suelen coexistir con otros trastornos autoinmunes relacionados (enfermedad de Addison, enfermedad de Graves, anemia perniciosa, miastenia gravis, hepatitis autoinmune entre otros). (6)

En la diabetes tipo 2 (DM2), la patogénesis se centra en diversas anormalidades en la secreción y acción de la insulina cuyo órgano blanco es el hígado, el músculo y el tejido adiposo. La supresión de glucagón en el periodo posprandial contribuye a perpetuar la hiperglucemia en este tipo de pacientes. La mayoría de estos pacientes son obesos, y la obesidad por si misma tiene un papel definitivo que provoca resistencia a la insulina. En esta forma de diabetes con frecuencia tarda en diagnosticarse, ya que la hiperglucemia suele ser gradual, y en sus fases iniciales no suele provocar sintomatología en el paciente. El riesgo de desarrollar este tipo de diabetes se incrementa con la edad, obesidad, sedentarismo entre otros y forma parte del síndrome metabólico.

En gemelos monocigóticos la DM2 muestra concordancia casi al 100% de manifestar la enfermedad si uno de ellos es afectado. (2,6,7)

En la diabetes mellitus tipo 3, (DM3) la cual comprende otros tipos específicos, se subdivide a su vez por etiologías definidas que se describen como sigue:

a) Defectos genéticos de la célula beta.

b) Defectos genéticos en la acción de la insulina; c) Enfermedades que afectan la función exócrina del páncreas y resulta de aquellas agresiones en el páncreas que provocan diabetes, como pancreatitis, trauma, infecciones, neoplasias, hemocromatosis, fibrosis quística o pancreatopatía fibrocalculosa.

d) Endocrinopatías que resulten de antagonizar la acción de la insulina como la acromegalia, síndrome de Cushing, el glucagonoma, feocromocitoma entre otros.

e) Drogas o sustancias que puedan afecten la secreción de insulina, éstas drogas pueden no causar diabetes por si mismas, pero pueden precipitar diabetes en individuos con resistencia a la insulina, por ej.- tiacidas, esteroides, pentamidina, ácido nicotínico, agonistas beta adrenérgicos etc.

f) Algunas infecciones como la rubéola congénita puede desarrollar DM1; por otra parte los virus coxsackie B, citomegalovirus, adenovirus y el virus del sarampión han sido implicados en algunos casos relacionados para el desarrollo de diabetes mellitus.

g) Otras formas no comunes de diabetes mellitus mediada inmunológicamente describen al síndrome del “hombre rígido”, así como anticuerpos antireceptor anti-insulina descritos en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

h) Síndromes genéticos relacionados con diabetes mellitus en algunos casos describen a pacientes con Síndrome de Down, Síndrome Klinefelter, Síndrome de Turner, Síndrome Wolfram, ataxia de Friedreich entre otros.

Finalmente, la diabetes tipo 4 o diabetes gestacional se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa con inicio o primer reconocimiento durante el embarazo. (6)

I.3.- CRITERIOS PARA DIAGNOSTICO DE DIABETES MELLITUS:

a) Síntomas de diabetes + una concentración de glucosa casual * >200mgdl

*Casual se define en cualquier momento del día sin considerar el último alimento. Los síntomas de diabetes incluyen poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicada

o

b) Glucosa de ayuno > ó = a 126mg/dl.

* Ayuno se define por un periodo en el cual no se tenga ingesta calórica en por lo menos 8 hrs.

o

c) Una cifra > o = a 200mg/dl a las 2 hrs de una carga de 75grs de glucosa anhidra disuelta en agua en una curva de tolerancia a la glucosa. (1)

I.4.- COMPLICACIONES AGUDAS.-

Dentro de las complicaciones agudas de la diabetes mellitus, existen manifestaciones que comprometen la vida en la diabetes mal controlada, con el desarrollo de cetoacidosis, síndrome hiperosmolar no cetósico o estados de hipoglucemia, que requieren ser tratados en un medio hospitalario. El internamiento hospitalario es apropiado con los siguientes criterios: (8)

-Cetoacidosis diabética:

Glucemia plasmática > 250mgdl con 1) ph arterial <7.30, un bicarbonato sérico < 15mEq/l, y cetonuria moderada.

-Estado Hiperosmolar Hiperglucémico:

Alteración del estado mental con osmolaridad sérica elevada e hiperglucemia:

Glucemia sérica >600mgdl y una osmolaridad sérica >320mOsm/kg

-Hipoglucemia con neuroglucopenia

1) Glucosa sérica <50mgdl y que el tratamiento para recuperar la hipoglucemia no resulte en corto tiempo.

o

2) Coma, convulsiones o alteración en el comportamiento (desorientación, ataxia, incoordinación motora, disfasia) debido a la evidencia ó sospecha de hipoglucemia.

o

3) Posterior a el tratamiento de hipoglucemia, que el paciente adulto no pueda ser responsable en seguimiento por 12hrs.

o

4) Hipoglucemia provocada por medicamentos relacionados a el tratamiento de la DM.

I.5.- COMPLICACIONES CRONICAS

Por otra parte, los estados de hiperglucemia crónica y otros trastornos metabólicos asociados con la diabetes como la hipertensión arterial y la dislipidemia, promueven y condicionan el daño a la microcirculación. Este daño se manifiesta clínicamente con retinopatía, nefropatía y neuropatía.

Se considera que existe un promedio de retraso en el diagnóstico de DM2 ocurre entre 4 y 7 años, y que a su vez, el 20% de los pacientes en el momento de su diagnóstico ya tiene evidencia de daño en la microcirculación. (9)

Algún grado de retinopatía diabética ocurre en un 50-70% de los pacientes con DM1 dentro de los primeros diez años después de haber realizado el diagnóstico y su prevalencia es del 95% a 15 y 20 años.

La retinopatía diabética en los pacientes con DM2 ocurre en un 15 a 20% en el tiempo de haber establecido el diagnóstico, y se incrementa en un 50% a los 15 años de la enfermedad.

En los pacientes con DM2 mal controlada, las concentraciones de triglicéridos (TGL) y lipoproteínas se incrementan en razón de una sobreproducción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) junto con una disminución en la actividad de la lipoproteinlipasa. Existen cambios en la composición de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) que incrementan la aterogenicidad de este tipo de partículas en pacientes con DM2.

Por otra parte, estudios epidemiológicos muestran que los pacientes con DM2 tienen el mismo riesgo de sufrir un infarto agudo al miocardio (IAM) que los pacientes que previamente han sufrido un IAM. Por esta razón el tratamiento de la dislipidemia se considera prioritaria en los pacientes con DM2. (7)

Dentro del tratamiento de la diabetes mellitus, tan sólo en Estados Unidos, se estima que el costo en salud para tratar la diabetes y sus complicaciones es de 100 billones de dólares por año, de ese dinero, tan sólo la mitad es atribuible a el cuidado específico de la enfermedad.

La glucemia se manifiesta con un incremento progresivo a lo largo del curso de la enfermedad, presumiblemente como resultado de una disminución en la función de la célula beta pancreática.

Sin embargo, en el menor de los casos, la disfunción de la célula beta es reversible, y la secreción de insulina se puede restaurar disminuyendo los niveles de glucemia, por lo que se reconoce al ejercicio, la dieta y medicamentos hipoglucemiantes como base fundamental para el manejo integral de la diabetes mellitus. (9)

Existen datos que provienen de ensayos clínicos que demuestran el beneficio de un control glucémico intensivo, disminución de la presión arterial y monitoreo de los niveles de lípidos para un abordaje comprensivo en el tratamiento de la

DM2, agregando para dicho control la vigilancia de factores de riesgos coexistentes para la enfermedad cardiovascular incluyendo el sedentarismo y el tabaquismo. (10)

La ADA recomienda objetivos para el control glucémico, incluyendo una glucemia preprandial entre 80 y 120mgdl, y una hemoglobina glucosilada (HbA1c) menor a 7%, mientras que el Colegio de Endocrinología y la Asociación Americana de Endocrinología Clínica de los Estados Unidos recomienda una glucosa de ayuno menor a 110mgdl y una HbA1c menor a 6.5%. Estas recomendaciones son basadas en resultados hechos a partir de 3 estudios centrales: El DCCT, Kumamoto y UKPDS, en los cuales se demuestra evidencia de manera inequívoca que el mantenimiento cercano a lo normal de la glucosa disminuye la incidencia de complicaciones microvasculares en los pacientes con DM1 y DM2. (11)

Dentro del tratamiento no farmacológico que describen dichos estudios, la dieta, el ejercicio y la disminución de peso son el centro de cualquier programa. No solo las modificaciones en el estilo de vida disminuyen las concentraciones de glucosa, sino que disminuyen la frecuente coexistencia de factores de riesgo cardiovascular. (11)

De manera simultánea, existe un arsenal terapéutico en expansión disponible para tratar la hiperglucemia en los pacientes con DM2. El número y diversidad de hipoglucemiantes orales se ha incrementado 5 veces en los últimos 6 años y con frecuencia se incrementa la confusión en las nuevas categorías terapéuticas de los hipoglucemiantes orales: Biguanidas, inhibidores de alfa-glucosilasa, tiazolidinedionas y secretagogos de insulina. (11)

I.6.- TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA DIABETES MELLITUS

Tratamiento con hipoglucemiantes orales:

a) Secretagogos de Insulina.- Incluyen a las sulfonilureas (SU) de primera generación las cuales estaban disponible desde 1954 (clorpropamida, tolbutamida, acetohexamida y tolazamida), y las de segunda generación (glipicida, glibenclamida y glimepirida) disponibles de manera paulatina a partir de los inicios de los años ochenta.

Este grupo de medicamentos actúan de manera selectiva en el receptor de voltaje en la membrana celular dependiente de K atp de la célula beta del páncreas para estimular la secreción endógena de insulina a través de un flujo intracelular de calcio.

De manera entendible, las concentraciones circulantes de insulina permanecen incrementadas, como resultado de ello, a pesar de la presencia de resistencia a la insulina, las concentraciones de glucosa sérica disminuyen.

Por otra parte, cuando se comparan con placebo, las sulfonilureas disminuyen la HbA1c en aproximadamente 1 a 2%.

En un interés práctico, la terapia con SU se asocia con 2 efectos adversos: la ganancia de peso y la hipoglucemia, ésta última obedece a pacientes de edad avanzada, aquellos con deterioro progresivo de la función renal y aquellos quienes no tienen horarios establecidos de alimento. **(2,11)**

Este grupo de fármacos, son metabolizados en el hígado. Las SU de primera generación se excretan exclusivamente por el riñón, mientras que los agentes de segunda generación sus metabolitos se excretan en diferentes proporciones en la orina y las heces. Existe una alta proporción de excreción biliar con glibenclamida y glimepirida respecto a glipicida. Por lo que los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa y renal deben de considerarse para tratamiento. **(12)**

La repaglinida y la nateglinida se reconocen como secretagogos de insulina pero no pertenecen al grupo farmacológico de las SU. **(2)** El mecanismo de acción es similar al de sulfonilureas, ya que actúan directamente sobre el receptor de voltaje en la membrana celular dependiente de K atp en la célula beta. Se distinguen de las sulfonilureas por una vida media mas corta, un rápido inicio de acción y de duración más corta, la cual resulta en breves episodios de

estimulación de insulina. Se reconocen que la glucemia posprandial es menor por que la secreción de insulina es inmediata. Este tipo de medicamentos debe utilizarse con cautela en pacientes con insuficiencia hepática moderada ó severa. Dentro de los efectos reportados mas comunes son la hipoglucemia, náusea, diarrea o constipación, artralgias y cefalea. (11,12)

b) Sensibilizadores de insulina.- Se describe como grupo genérico a las biguanidas; la fenformina se retiró del mercado en 1970 por evidencia de asociación con acidosis láctica. La metformina es el medicamento mas conocido actualmente y el cual no se distribuyó en Estados Unidos hasta el año de 1995. Su mecanismo de acción primario es la supresión de la gluconeogénesis en la mitocondria del hepatocito, por lo tanto se reduce la glucosa de ayuno. También se incrementa la sensibilidad a la insulina principalmente en el tejido muscular. Se reconoce a la metformina como un medicamento que no produce ganancia de peso, y que los episodios de hipoglucemia son menores respecto a las sulfonilureas.

Los efectos adversos se describen con trastornos gastrointestinales, como dolor abdominal, náusea, diarrea, sin embargo el abandono del tratamiento es poco común. El riesgo de acidosis láctica es 100 veces menor respecto a la fenformina; aproximadamente de cada 30mil pacientes 1 presenta acidosis láctica.

La metformina debe retirarse, en aquellos pacientes con riesgo para acidosis láctica, así como aquellos con insuficiencia renal (creatinina $>1.5\text{mgdl}$).

Otras contraindicaciones incluyen la insuficiencia hepática, acidosis metabólica, estados de deshidratación y pacientes con consumo de alcohol de manera regular. Su utilización como monoterapia es aprobada, de igual manera se comprueba que la monoterapia con metformina disminuye la HbA_{1c} en un 1 a 1.5%. De igual manera la metformina se puede utilizar en combinación con otras SU, meglitinidas, tiazolidinedionas e insulina. **(11)**

c) Los inhibidores de alfa-glucosilasa.- (IAG) (miglitol, acarbosa). Son denominados por su capacidad para unir de manera reversible las enzimas alfa-glucosilasa en el borde en cepillo en el intestino delgado. Estas enzimas incluyen sucrasas, maltasas, isomaltasas y glucoamilasas. Estas enzimas se encuentran en muchos carbohidratos de la dieta. La unión reversible y competitiva de estos inhibidores retardan la absorción de carbohidratos a partir del tracto gastrointestinal, resultando en una disminución en cuanto a absorción de carbohidratos simples a través del intestino. Se describen beneficios no glucémicos que incluyen reducciones discretas de triglicéridos (TGL) y niveles de insulina posprandial. La eficacia para disminuir la HbA_{1c} es de 0.5 a 1% comparado con placebo. Los efectos adversos de los IAG, incluyen trastornos gastrointestinales como flatulencia, dolor abdominal y diarrea, lo que provoca en el paciente abandono del tratamiento. Las contraindicaciones de este grupo de medicamentos incluyen: insuficiencia hepática y renal, enfermedades asociadas

el paciente abandono del tratamiento. Las contraindicaciones de este grupo de medicamentos incluyen: insuficiencia hepática y renal, enfermedades asociadas

a trastornos de la absorción (enfermedad inflamatoria intestinal, principalmente).

Los IAG y su asociación con SU ó insulina pueden provocar hipoglucemia. (12)

d) Los receptores activados proliferadores de peroxisomas (PPAR'S)

Denominados también tiazolidinedionas son un grupo farmacológico en los cuales muestran como mecanismo de acción disminuir las concentraciones de glucosa de ayuno y posprandial, así como también disminuyen las concentraciones de ácidos grasos libres, controlando la expresión de genes reguladores en la expresión de lipoproteínas. Estos receptores se encuentran de manera abundante en el tejido adiposo, músculo, hígado y el endotelio vascular, los cuales son órganos blanco para la acción de la insulina.

Los dos actuales PPAR'S, (rosiglitazona, pioglitazona) se encuentran aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) a partir de 1999.

El mecanismo de acción se observa a través de que las tiazolidinedionas incrementan la sensibilidad hepática a la insulina, con capacidad para suprimir la glucosa endógena, así mismo incrementa la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo, suprimiendo las concentraciones de ácidos grasos libres.

Los efectos adversos de las tiazolidinedionas incluyen ganancia de peso, edema y anemia de manera infrecuente. Por ende, las contraindicaciones para la utilización de este grupo de fármacos incluyen a pacientes con insuficiencia hepática e insuficiencia cardíaca.

Las tiazolidinedionas son el grupo más caro de la mediación antidiabética, y se pueden indicar como monoterapia, o terapia combinada con SU, metformina ó con insulina. **(11,12,13)**

Tratamiento con Insulina

Actualmente, se conoce que entre 6 y 7 millones de pacientes norteamericanos que utilizan insulina humana o análogos de insulina. La disponibilidad de los nuevos análogos de insulina crea un terapéutica fisiológica muy aceptada por el paciente, en función de que el inicio y la duración de la acción de los análogos de insulina son muy cercanos a la insulina humana, de este modo, se simplifica la administración y la dosificación para pacientes con DM1 y DM2.

De igual manera, es conocido que la meta terapéutica de un paciente con DM sea la euglicemia mediante el monitoreo de la HbAc1, sin embargo se estima que existe un 25% de pacientes diabéticos tratados con hipoglucemiantes orales que requieren agregar insulina a su terapéutica para compensar la progresión de la falla en la célula beta y llegar de esta manera al objetivo terapéutico. **(14)**

Existen diversos tipos de insulina, su disponibilidad y farmacodinamia varían en función del tiempo de acción, por ello se pueden dividir de la siguiente manera:

Acción ultra rápida (Lispro, Aspart).- Cuyo tiempo de inicio se establece entre los primeros 5 y 10 minutos, con un pico de acción entre 30 y 90 minutos, con una efecto de duración en 5 hrs. Debiendo aplicarse preprandial o durante el alimento, ya que el objetivo es evitar los picos de glucemia posprandial, los cuales determinan disminución en las complicaciones microvasculares, dichos resultados se observan en estudios ya establecidos como el UKPDS.

Acción rápida (Regular).- Cuyo tiempo de inicio se establece en los primeros 30 a 60 minutos, con un pico de acción entre 2 y 3 horas con un efecto en la duración entre 5 y 8 horas.

Acción intermedia (NPH).- cuyo inicio se establece en las primeras 2 a 4 hrs, con un pico de acción entre 4 y 10 horas y un efecto en la duración de 10 a 16hrs.

Ultralenta (Glargina).- Inicio de acción a las 2-4hrs, sin pico de acción y un efecto en la duración entre 20 y 24hrs.

De igual manera, existen combinaciones con mezclas de diferentes porcentajes y concentraciones, en donde el promedio de inicio de acción varía según la combinación.

La hipoglucemia es el efecto adverso más común en la terapia con insulina. Estudios como el UKPDS revelan que pacientes con terapia con insulina los niveles de HbAc1 eran más bajos, pero entre el 1 y 2% referían uno o más episodios de hipoglucemia severa por año que aquellos que recibían otros tratamientos.

El UKPDS mostró que el 50% de la función de la célula beta era normal en el momento del diagnóstico, de manera concomitante el 53% de los pacientes con DM2 que inicialmente se trataron con sulfonilureas requerían de insulina a los 6 años, y casi el 80% requería de insulina a los 9 años.

El tratamiento intensivo, el cual incluye dieta, ejercicio, hipoglucemiantes oral e insulina se muestra como una tendencia de riesgo para episodios de hipoglucemia. **(15)**

I.7.- HIPOGLUCEMIA EN DIABETES.

La reducción de la glucemia a lo largo del tiempo, como es conocido, previene las complicaciones microvasculares-retinopatía, neuropatía y neuropatía- en ambos tipos de diabetes. De igual manera reduce los eventos que conciernen al daño macrovascular.

Es conocido los efectos devastadores de la hipoglucemia en el cerebro, por ende el manejo y control glucémico en el paciente diabético es, por lo tanto complejo y generalmente sólo parcialmente exitoso. **(16)**

La hipoglucemia se define como un síndrome clínico que tiene diversas etiologías y se caracteriza por tener niveles bajos de glucosa plasmática, de progresar la disminución de glucosa se promueve la neuroglucopenia. **(17)**

En personas normales, los niveles posprandiales de glucosa se mantienen en un estrecho margen (60-100mgdl) a pesar de ingesta intermitente de alimento. La insulina, la cual es la hormona primaria cuyo objetivo es el control y regulación de la glucosa posprandial para mantener la euglucemia, es regulada por diversos factores que proveen un mínimo nivel de glucemia para mantener el aporte nutricio al sistema nervioso central. Un flujo ininterrumpido de glucosa plasmática es esencial para un metabolismo normal en el cerebro. **(17)**

El transporte de glucosa hacia el cerebro es facilitado por receptores transmembrana denominados GLUT-1 a través de capilares que llegan a un depósito inicial en los astrocitos. Dentro de los astrocitos, la glucosa se deposita como glucógeno, o se glucoliza como lactato, por el cual se exporta a las neuronas y sirve como combustible oxidativo. El cerebro no puede sintetizar glucosa o bien, su depósito como glucógeno dura pocos minutos, por lo que de manera crítica el aporte de glucosa a partir de la circulación es fundamental.

La caída gradual de glucosa arterial es sensada ampliamente en regiones cerebrales así como en la vena porta y el cuerpo carotídeo. El mecanismo más extenso que caracteriza la sensibilidad de la glucosa es mediada por glucoquinasas localizadas en el páncreas y que, por mecanismos similares pueden ser sensadas en las neuronas. Cuando las concentraciones de glucosa arterial descienden dentro de rangos fisiológicos, la secreción de insulina disminuye. Esto favorece la producción de glucosa a nivel hepático y renal.

Cuando las concentraciones de glucosa arterial disminuyen justo por debajo de rangos fisiológicos, (<60mgdl) la secreción de epinefrina incrementa. El glucagón estimula a su vez, la glucogenólisis y favorece la gluconeogénesis. La epinefrina estimula la producción de glucosa hepática y renal; lo cual disminuye la depuración de glucosa por los tejidos como el músculo y moviliza precursores gluconeogénicos como lactato, aminoácidos y glicerol. **(17,18)**

Existen factores hormonales que responden a la hipoglucemia. Dicha respuesta hormonal, denominada contraregulación, establece de manera jerárquica una respuesta fisiológica para hacer frente a la hipoglucemia.

En pacientes no diabéticos, el glucagón es la primera defensa contra la hipoglucemia, sin ella, la recuperación completa no ocurre. La adrenalina no es necesaria para la contraregulación siempre y cuando el glucagón esté presente, en ausencia de glucagón, la adrenalina tiene un papel fundamental.

Por otra parte, ni la hormona del crecimiento ni el cortisol contribuyen esencialmente para la contraregulación en los estados de hipoglucemia, aún cuando ésta sea inducida por insulina. (17)

Los estados de hipoglucemia con sus diversas presentaciones clínicas son con frecuencia respuestas particularmente individuales en los pacientes con diabetes, los síntomas de hipoglucemia no son específicos y son relativamente insensibles; por tanto muchos episodios no son reconocidos.

La hipoglucemia resulta a partir de exceso de insulina en su secreción (endógeno) o exógeno en su administración. Sin embargo la hipoglucemia iatrógena es típicamente el resultado de una interrelación absoluta o relativa de insulina que compromete la glucoregulación en la DM1 a lo largo de eventos repetitivos y en la DM2 de larga evolución.

La combinación de una respuesta anómala de glucagón y epinefrina a la hipoglucemia desembocan en un defecto de la contraregulación.

En los pacientes con DM1 se demuestra una ausencia de glucagón en respuesta a la disminución de la glucosa, demostrando un claro defecto en la contraregulación.

Por el contrario, actualmente se conoce que existe una respuesta parcial del glucagón a la hipoglucemia en pacientes con DM2, en conjunto con una deficiente acción de la insulina, y de manera concomitante, los eventos que preceden a la hipoglucemia modifican el umbral glucémico; por lo tanto se desencadena una respuesta autonómica, la cual se compone de 3 sistemas a saber: adrenomedular, con liberación de epinefrina; simpática, la cual libera norepinefrina y parasimpática con liberación de acetilcolina. Los sistemas anteriormente mencionados se conjuntan para desarrollar expresión clínica sintomática. **(18,21)**

Los síntomas de hipoglucemia se clasifican como neuroglucopenia, en aquellos que resultan de la privación de glucosa por el sistema nervioso central, mientras que los síntomas neurogénicos ó autonómicos, son el resultado de una percepción de cambios fisiológicos detectados por el SNC y mediados por el sistema simpático-adrenal. Una respuesta simpáticoadrenal disminuida provoca una hipoglucemia inadvertida.

La hipoglucemia inadvertida es el resultado a la larga de cambios persistentes en el umbral glucémico y por tanto de síntomas neurogénicos que son indicativos de hipoglucemia. **(16,20)**

Por otra parte, los umbrales de glucemia se describen de la siguiente manera, con el fin de establecer y correlacionar la sintomatología de los pacientes:

El promedio del umbral fisiológico para la glucemia posprandial se define con 81mgdl, sin embargo, se reconoce que el límite para el inicio de sintomatología por hipoglucemia es de 60mgdl. **(16,17)**

El incremento en glucagón y epinefrina con respuesta neuroendocrina ocurre con un umbral glucémico entre 65 y 70mgdl.

Los síntomas neurogénicos y neuroglucopénicos ocurren con un umbral glucémico entre 50 y 55mgdl. **(16)**

Los síntomas neurogénicos se describen como temblor, palpitaciones, ansiedad y todos ellos son por liberación adrenérgica. **(20)**

Los síntomas neuroglucopénicos son el resultado de una privación de glucosa cerebral. Entre los que se incluyen sensación de ardor/calor, debilidad, fatiga, dificultad para concentrarse, confusión, cambios en el comportamiento y labilidad emocional. Estos también incluyen convulsiones así como pérdida de la conciencia; de persistir la hipoglucemia ocurre daño cerebral y puede ocurrir la muerte. **(20)**

En otro contexto, los pacientes quienes tienen tratamiento con insulina ó hipoglucemiante oral están en mayor riesgo para desarrollar hipoglucemia que los pacientes tratados únicamente con dieta, un hecho que se apoya por el amplio conocimiento y monitorización de glucosa durante la década de los noventa. (21)

En los pacientes con DM2, la frecuencia de hipoglucemia iatrógena es más baja respecto a pacientes con DM1. Sin embargo, existen datos cuantitativos a partir de pacientes con DM2 tratados de manera estricta con el objetivo de mantener cifras de euglicemia, sin embargo no se ha determinado sobre episodios de hipoglucemia.

Por otra parte, a pesar de la disponibilidad de nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento de la diabetes tipo 2, las sulfonilureas siguen siendo la piedra angular del tratamiento. Las SU son bien aceptadas para el tratamiento de la DM2 por su buena tolerancia, así como su bajo costo.

Jennings et al, demostraron que por arriba del 20% de los pacientes que estaban recibiendo únicamente SU experimentaron síntomas consistentes con hipoglucemia en un periodo de 6 meses, sin embargo la determinación de glucosa no se corroboró en este estudio. (21)

Seltzer por su parte, demostró en un estudio retrospectivo que el tipo de SU, la edad avanzada y el ayuno eran los mayores factores de riesgo para el desarrollo de hipoglucemia que requerían de hospitalización.

En este estudio, La ingesta de SU fue un factor en 65% de casos en adultos, de ellos, el 86% fue mayor a 65 años, así como la omisión de alimento estaba implicada en el 80% de los casos. **(21)**

Por otra parte, en el UKPDS 16, se publicaron resultados de episodios de hipoglucemia severa con una tasa de 0.7% por año en 922 pacientes recién diagnosticados como DM2 en un seguimiento a 6 años asignados a tratamiento con SU, metformina e insulina. En dicho estudio, se documentó por evidencia acumulada, casos de hipoglucemia severa que ameritaron atención médica o internamiento en un 3.3%, traduciendo 30 episodios de hipoglucemia que requerían asistencia médica en este periodo de tiempo.

Los resultados recabados en este periodo de tiempo, se reportaron en relación con metformina en un 2.4%, con sulfonilureas 3.3% y un 11.2% en aquellos con insulina a lo largo de 6 años. De manera adicional este estudio no se centró de manera específica en pacientes de edad avanzada con DM2 y no excluyó pacientes quienes abusaban de alcohol u otras drogas asociadas a hipoglucemia. **(16,21)**

Por otra parte, en un estudio retrospectivo Ben-Ami et al., se revisó la morbi-mortalidad de los pacientes con DM (incluyendo 1 y 2) y se correlacionaron los fármacos involucrados para el desarrollo de "coma hipoglucémico" a lo largo de 7 años, sin embargo éste estudio contempló a pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2. **(22)**

En el estudio de Millar C et al., se realizó un estudio retrospectivo de 7 meses, transversal en pacientes afro-americanos con DM2 de manera ambulatoria, donde se estudiaron las variables de sexo, edad, duración de la diabetes, índice de masa corporal (IMC), glucosa de ayuno, HbAc1 y tipo de tratamiento. Sin embargo éste estudio no contempló variables como insuficiencia renal ni afección hepática.

Los resultados de este estudio realizado con 1055 pacientes, obtuvo una prevalencia de síntomas de hipoglucemia de 12% para pacientes con tratamiento dietético solamente, 16% para aquéllos con hipoglucemiantes orales, y 30% para aquéllos con insulina. La hipoglucemia severa ocurrió en el 0.5% de aquellos tratados con insulina solamente. **(23)**

A pesar de los eventos adversos asociados con hipoglucemia, así como el potencial temor de utilizar al límite el uso de terapia hipoglucemiante intensiva, pocos estudios han examinado factores de riesgo para hipoglucemia en pacientes con DM2. Sin embargo es menos conocido el fenómeno de hipoglucemia en poblaciones con bajo nivel cultural y altos rangos de pobreza, donde el control glucémico apegado es mas difícil de atender. **(23)**

El objetivo de este estudio fue describir los factores de riesgo que favorecen la hipoglucemia y la neuroglucopenia en los pacientes con DM2 que ingresan al servicio de hospitalización de Medicina Interna del Hospital General Dr. "Manuel Gea González"

II.- MATERIALES Y METODO

II.1.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

-¿Cuáles son los factores que favorecen el desarrollo de hipoglucemia y neuroglucopenia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que reciben tratamiento farmacológico y requieren hospitalización?.

II.2.- JUSTIFICACION

Los pacientes diabéticos tipo 2, cursan con una buena calidad de vida en función del apego y monitoreo constante de sus niveles de glucemia, sin embargo, ante la evolución natural de la enfermedad con las inherentes complicaciones macro y microvasculares; así como con la gran diversidad de medicamentos utilizables en este tipo de pacientes, no se está exento de complicaciones, entre las que se encuentran la cetoacidosis diabética, el estado hiperosmolar no cetósico y la hipoglucemia.

A su vez es importante tratar de identificar, en relación con la fisiopatología de la hipoglucemia y neuroglucopenia en los pacientes con DM2 la respuesta clínica en función de los diversos medicamentos relacionados en sus diferentes combinaciones de tratamiento (hipoglucemiante oral, insulina o terapia combinada) ya que en muchos casos los estados de hipoglucemia y neuroglucopenia con frecuencia no son reconocidos por los pacientes.

II.3.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trató de un estudio de casos y controles para el cual se revisaron los expedientes de pacientes que ingresaron al servicio de hospitalización de Medicina Interna así como los expedientes de pacientes que estuvieron bajo control en la consulta externa de medicina interna, durante el periodo comprendido de enero del 2000 a agosto del 2005.

Tamaño de la muestra.-

El tamaño de la muestra se calculó considerando 95% de nivel de confianza 80% de potencia de la prueba, 1 control por cada caso, 34.6% de prevalencia en los casos, y razón de momios de 3.0 N= 85 controles y 85 casos.

Total 170 EXPEDIENTES.

Los expedientes se seleccionaron de manera aleatoria a partir de los registros de los expedientes.

Criterios de selección.-

Casos.

a) Inclusión:

- Expedientes de pacientes de ambos sexos
- Diabéticos tipo 2
- Edad igual o mayor a 35 años
- Bajo tratamiento farmacológico hipoglucemiante.
- Diagnóstico de hipoglucemia al ingreso en Medicina Interna

b) Exclusión

Expedientes de pacientes con DM2 en quienes se haya desarrollado hipoglucemia por las siguientes causas: intento suicida, insuficiencia hepática, pacientes con insuficiencia suprarrenal, pacientes diabéticos tipo 2 quienes durante su internamiento desarrollaron choque séptico y/o falla orgánica múltiple, pacientes quienes hayan ingresado bajo el diagnóstico de hipoglucemia y desarrollaron insuficiencia hepática por otras causas (intoxicaciones por fármacos, micetismo), pacientes con cáncer y pacientes que hayan desarrollado hipoglucemia por fármacos no hipoglucemiantes.

c) Criterios de eliminación

No existen

Controles**a) Inclusión:**

-Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 bajo tratamiento farmacológico hipoglucemiante que tengan o hayan tenido seguimiento regular por lo menos de 3 consultas anuales y que no hayan requerido internamiento hospitalario por hipoglucemia o neuroglucopenia.

-Expedientes de pacientes que nunca hayan sido hospitalizados por hipoglucemia y/o neuroglucopenia

-Edad igual o mayor a 35 años

b) Exclusión

Pacientes quienes se conozcan con DM2 y tengan insuficiencia hepática, pacientes diabéticos tipo 2 que no tengan al menos 3 consultas de seguimiento en un año.

c) De eliminación

Expedientes incompletos

Definición de variables**Dependientes.-**

- Neuroglucopenia: Síntomas de debilidad, fatiga, dificultad para concentrarse, deterioro neurológico (somnolencia, estupor), cambios de comportamiento, labilidad emocional

Escala de medición: Categórica: 1=debilidad, 2=fatiga, 3=dificultad para concentrarse, 4=somnolencia/ estupor, 5=cambios de comportamiento, 6=labilidad emocional.

- Síntomas neurogénicos: Temblor, palpitaciones, ansiedad, necesidad de alimento, diaforesis.

Escala de medición: Categórica: 1=temblor, 2=palpitaciones, 3=ansiedad, 4=necesidad de alimento, 5=diaforesis

- Glucosa de ingreso al momento de la atención hospitalaria en los casos y en los controles determinación de la glucosa central como promedio de 3 determinaciones propias del seguimiento en su control de laboratorio.
Escala de medición: Intervalo (mayor o menor de 50mgdl de glucosa central)
- Número de episodios de hipoglucemia y neuroglucopenia reconocidas por el paciente
Escala de medición: Intervalo (número de eventos mensuales)

Independientes

- Edad
Escala de medición: Cuantitativa continua
- Sexo
Escala de medición: Dicotómica (1=hombre, 2=mujer)
- Nivel socioeconómico
Escala de medición: Categórica (1=muy bajo, etc...)
- Red de apoyo de familiares
Escala de medición: Dicotómica (1=sí, 2=no)

- Tiempo del diagnóstico conocido por el paciente como portador de DM2
Escala de medición: Intervalo en años (1 año, 3años, 5años, 7años, 10 o más)
- Tipo de tratamiento farmacológico
Escala de medición: Categórica (1=insulina, 2=mezclas de insulina, 3=metformina+insulina, 4=glibenclamida+insulina, 5=glibenclamida, 6=glibenclamida+metformina, 7=metformina sola, 8=tolbutamida, 9= clorpropamida sola o en combinación, 10=otros)
- Tiempo con el tratamiento farmacológico
Escala de medición: Intervalo (meses o años)
- Tratamientos complementarios
Escala de medición: Categórica (1=Dieta con apego y proporcionada por nutriología, 2=Ejercicio regular, 3=Dieta y ejercicio)
- Ayuno
Escala de medición: Intervalo (Más de 8 horas a partir del último alimento)
- Insuficiencia renal:
Escala de medición: Intervalo (Creatinina sérica mayor o igual a 1.5mgdl)

- Hemoglobina glucosilada:

Escala de medición: Intervalo (Promedio anual)

- Índice de masa corporal (IMC)

Escala de medición: Intervalo (22-25, 26-30, >30)

II.4.- Descripción de procedimientos

- Para los casos se realizó análisis de expedientes y en aquellos que contaban con número telefónico se les comunicó por este medio y se les interrogó por las condiciones previas a su hospitalización por hipoglucemia.

- Para los controles se realizó análisis de expedientes y entrevistas directas.

II.5.- Recursos:

Recursos Humanos: Investigador principal: Dr. Alfredo Pérez Cuadra
(10hrs/semana)

Investigación bibliográfica+captura de expedientes y pacientes.

Procesamiento y análisis de resultados.

Investigador responsable: Dr. Rogelio Zacarías Castillo (6hrs/semana)

Investigación bibliográfica

Procesamiento y análisis de resultados

Investigadores asociados: Dr. Miguel Angel Reyes Martínez

(6hrs/semana)

Captura de expedientes+Investigación bibliográfica

Dr. Luis Bermúdez García (10hrs/semana)

Captura de expedientes y pacientes

Recursos materiales

Recursos financieros: Se tuvo una inversión de \$67,168.00 por el tiempo dedicado a la investigación de este proyecto por parte de los investigadores participantes.

II.6.- VALIDACION DE DATOS

Para la validación de la información se utilizó estadística descriptiva, Razón de Momios (RM), Ji^2 y análisis multivariado de regresión logística.

Se utilizaron los paquetes estadísticos SPSS 10 para Windows 98 y STATA versión 7.0.

III.- PRESENTACION DE RESULTADOS

Descripción de la población de estudio

En la muestra de pacientes con diabetes mellitus que se estudió el 65% fueron mujeres y el 35% fueron hombres, con un promedio de edad de 63 años (\pm 14 años).

Por nivel socioeconómico, el 49% fue de nivel socioeconómico bajo, el 44% muy bajo y 7% medio.

El promedio de los niveles de glucosa fue de 100 mg/dl (\pm 72) con una mediana de 58 y valores mínimo y máximo de 8 y 304.

El promedio de los niveles de creatinina fue de 1.60 (\pm 2.21), mediana de 0.9 y valores mínimos y máximos de 0.36 y 18.4.

El 78% presentó datos de hipoglucemia y el 62% presentó datos de neuroglucopenia.

En cuanto al tiempo de ser diagnosticados como diabéticos el 33.% tenía 5 años o menos, el 20.6% más de 20 años de ser diagnosticado, el 19.4% de 6 a 10 años, el 16.5% de 11 a 15 años y el 10% de 16 a 20 años.

Los medicamentos más utilizados por orden de frecuencia fueron los siguientes: Glibenclamida + metformina fue de 26.5%, glibenclamida 15.3%, insulina 12.4%, metformina 11.2%, glibenclamida + insulina 8.2%, tolbutamida 8.2%, glicazida 4.1%, mezclas de insulina 2.9%, glimepirida + metformina 2.9%, glibenclamida + insulina 1.2%, acarbosa + insulina + metformina 0.6%, homeopáticos 0.6%, insulina + tolbutamida 0.6%.

De acuerdo con las comorbilidades registradas en el expediente el 84% de los pacientes tenían por lo menos 1 comorbilidad. Además se encontró que el 32% tuvo 1 comorbilidad, un porcentaje similar 2 comorbilidades, 16% no tuvo comorbilidades, 15% tuvo 3 comorbilidades y 1% 5 comorbilidades.

Con respecto al tratamiento complementario que concierne a la diabetes mellitus tipo 2, el 60% no llevaba a cabo ningún tipo de tratamiento complementario, el 15% sólo realizaba dieta proporcionada por un nutriólogo, el 13% realizó dieta proporcionada por un nutriólogo más ejercicio por lo menos 3 veces a la semana, el 10% sólo realizaba ejercicio por los menos 3 veces a la semana.

En relación al apoyo familiar se consideró si los familiares conocían el diagnóstico de los pacientes y si conocían el tratamiento indicado para el enfermo.

El 92% reportó conocimiento por parte de la familia de la enfermedad del paciente, y el 76% reportó conocimiento por parte de la familia del tipo de tratamiento del paciente.

Comparaciones de los promedios de IMC, Hemoglobina glucosilada, glucosa y creatinina entre los pacientes diabéticos que se hospitalizaron por hipoglucemia con neurogluopenia y diabéticos no hospitalizados

Debido a que en 58 expedientes de pacientes no se documentó la información relacionada con el Índice de Masa Corporal y en 17 expedientes no se registró la hemoglobina glucosilada, se presentan por separado el análisis de estas dos variables.

-El promedio de IMC en el grupo de diabéticos hospitalizados por hipoglucemia y neurogluopenia fue de 26.6 ± 3.5 , así como el promedio de IMC en los pacientes no hospitalizados fue de 26.7 ± 5 . La diferencia de promedios fue de 0.10 con una $p=0.922$.

-El promedio de hemoglobina glucosilada en el grupo de diabéticos hospitalizados por hipoglucemia y neurogluopenia fue de $7.85\% \pm 1.4\%$, y en el grupo de diabéticos no hospitalizados por hipoglucemia fue de $7.66\% \pm 1.7\%$. La diferencia de promedios fue de 0.186% con una $p= 0.469$.

Los niveles de glucosa en el grupo de pacientes diabéticos hospitalizados fue de $38.6\text{mg/dl} \pm 12.5$ y en los no hospitalizados fue de $163\text{mg/dl} \pm 52.3$, con una diferencia de promedios de 124.2mg/dl para un valor de $p<0.0001$.

-En cuanto al nivel de creatinina, en el grupo de pacientes diabéticos hospitalizados fue de 2.3mg/del \pm 2.9 y en el grupo de pacientes no hospitalizados fue de 0.89mg/dl \pm 0.26, con una diferencia en los niveles de creatinina de 1.42mg/dl y un valor de $p < 0.0001$.

En el cuadro 1, 2 y 3 se presentan los resultados del tiempo que transcurre desde que toman el medicamento y consumen alimentos los pacientes diabéticos que se hospitalizaron por hipoglucemia con neuroglucopenia y los diabéticos no hospitalizados, de acuerdo a los grupos de tratamiento de insulina y sus combinaciones vs. hipoglucemiantes orales.

Cuadro 1.- Tiempo que transcurre desde que el paciente toma el medicamento y consume alimentos.*											
	Casos					Controles					p**
	n	x	DE	Mínimo	Máximo	n	x	DE	Mínimo	Máximo	
Antes de la ingesta de alimentos	50	47	37.9	10	240	62	24	28	5	120	
Durante la ingesta de alimentos	2	40	28.2	20	60	0	-	-	-	-	-
Posterior a la ingesta de alimentos	8	49	34.9	10	240	14	49	40.3	5	120	1
*Tiempo en minutos /[] student para muestras pequeñas											
Cuadro 2.- Tiempo que transcurre desde que el paciente utiliza combinaciones de insulina hasta que consume alimentos.*											
	Casos					Controles					p**
	n	x	DE	Mínimo	Máximo	n	x	DE	Mínimo	Máximo	
Antes de la ingesta de alimentos	11	50.45	64	15	240	20	28	28	5	120	0.183
Durante la ingesta de alimentos	1	20	28	5	120	-	-	-	-	-	**NC
Posterior a la ingesta de alimentos	1	60	-	-	-	1	27.3	27	5	120	**NC
*Tiempo en minutos /[] student para muestras pequeñas **NC no calculable											
Cuadro 3.- Tiempo que transcurre desde que el paciente toma sólo hipoglucemiantes orales y consume alimentos.*											
	Casos					Controles					p**
	n	x	DE	Mínimo	Máximo	n	x	DE	Mínimo	Máximo	
Antes de la ingesta de alimentos	23	45	29	10	120	43	22.1	12.1	5	60	0.0000
Durante la ingesta de alimentos	1	60	-	60	60	-	-	-	-	-	**NC
Posterior a la ingesta de alimentos	7	47.8	37.5	15	120	14	52.1	40.6	110	120	0.821
*Tiempo en minutos /[] student para muestras pequeñas											

Fuerza de la asociación entre hipoglucemia y neuroglucopenia en pacientes diabéticos por la sintomatología referida.

Debido a que era necesario integrar el diagnóstico de hipoglucemia y/o neuroglucopenia en pacientes diabéticos hospitalizados y no hospitalizados por estas causas fue necesario buscar los síntomas descritos en la literatura para estas patologías y que se hayan manifestado en los últimos 6 meses, así como también el número de eventos por mes en los últimos seis meses.

Para los síntomas de hipoglucemia se consideraron fatiga, debilidad, dificultad para concentrarse, sueño, estupor, cambios de comportamiento y labilidad emocional.

Para los síntomas de neuroglucopenia se consideraron temblor, palpitaciones, ansiedad, hambre y diaforesis.

La asociación de hipoglucemia con fatiga tuvo RM de 1.06 IC 95% (0.5077 – 2.2247) $p=0.8620$, con debilidad RM de 1.37 IC 95% (0.6902 – 2.7593) $p=0.3275$, dificultad para concentrarse RM de 0.59 IC 95% (0.2345 – 1.4603) $p=0.21$, sueño RM de 1.72 IC 95% (0.8556 – 3.5164) $p=0.0995$, estupor RM de 82.04 IC 95% (12.7385 – 3354.42) $p=0.0000$, cambios en el comportamiento RM de 3.16 IC 95% (1.5071 – 6.7969) $p=0.0009$, labilidad emocional RM de 0.69 IC 95% (0.1671 – 2.6783) $p=0.5493$.

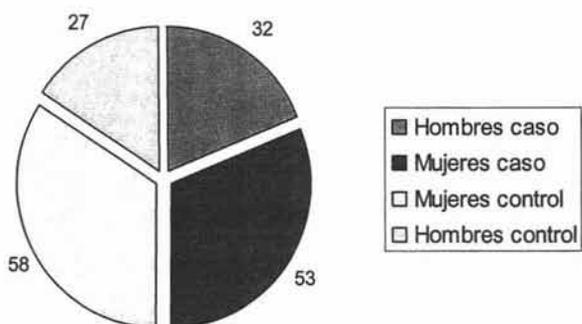
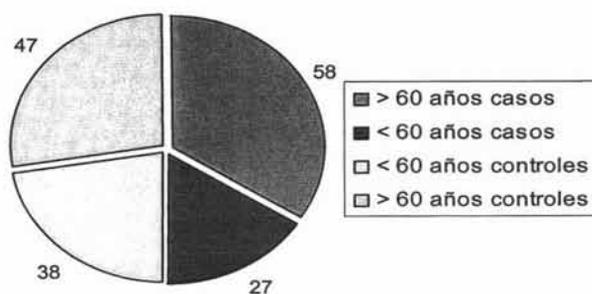
La asociación de neuroglucopenia con temblor tuvo RM de 10.64 IC 95% (4.0041 – 32.7020) $p=0.0000$, con palpitaciones RM 27.56 IC 95% (4.1522 – 1152.859) $p=0.0000$, con ansiedad RM 9.06 IC 95% (3.8329 – 22.9693) $p=0.0000$, con diaforesis RM 49 IC 95% (17.2164 – 154.763) $p=0.0000$.

Fuerza de la asociación entre características sociodemográficas, apoyo familiar, tratamientos complementarios, medicamentos utilizados para el control de la glucosa y comorbilidades en pacientes con diabetes hospitalizados por hipoglucemia y neuroglucopenia

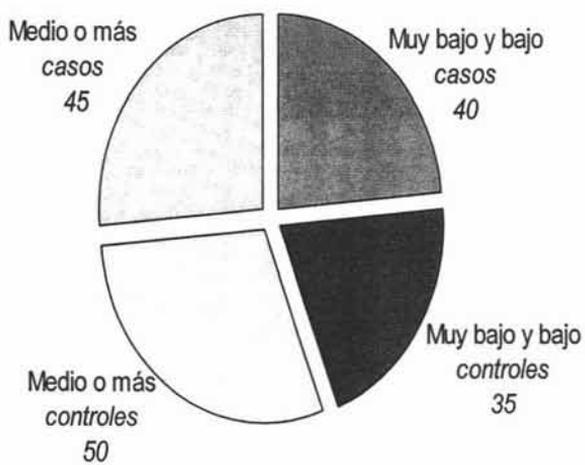
Tabla1.- Fuerza de asociación entre las variables sociodemográficas y la hospitalización por hipoglucemia y/o neuroglucopenia en pacientes diabéticos tipo 2.

Variable	Población		RM	IC 95%	Chi	P
	Casos	Controles				
Sexo						
Mujer	53	58	0.77	(0.3892 - 1.5235)	0.65	0.4205
Hombre	32	27	1			
Total	85	85				
Edad						
Mayor de 60 años	58	47	1.73	(0.8874 - 3.4110)	3.01	0.0826
Menor 60 años	27	38	1			
Total	85	85				
Nivel socio económico						
Muy bajo y bajo	40	35	1.26	(0.6623 - 2.4368)	0.6	0.4399
Medio ó más	45	50	1			
Total	85	85				

*Se consideraron valores de $p < 0.05$ como estadísticamente significativos

Gráfica 1. Número de casos y controles por sexo.**Gráfica 2. Casos y controles por edad.**

Gráfica 3. Nivel socioeconómico de casos y controles.



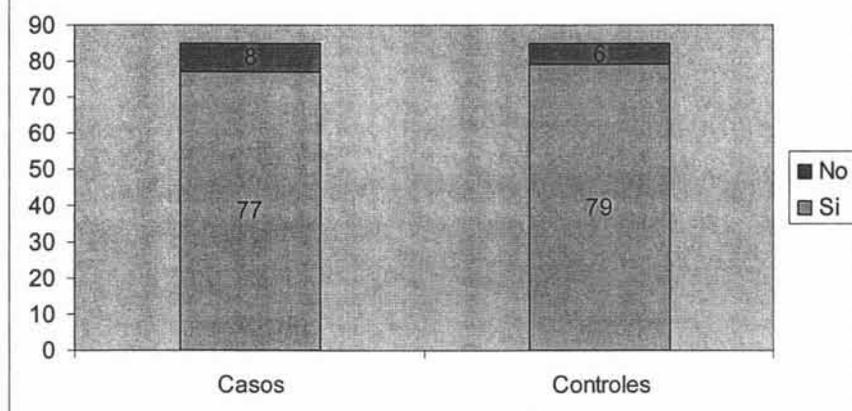
El apoyo familiar se midió preguntando al paciente y familiares si éstos últimos conocían la enfermedad del paciente y preguntando si tenían conocimiento acerca del tratamiento del paciente para control de su diabetes mellitus. Debido a que esta información no se obtuvo del expediente para los casos fue necesario comunicarse por vía telefónica para completar la información. En los controles esta información se obtuvo por interrogatorio directo (Tabla 2).

Tabla2.- Fuerza de asociación entre las variables de apoyo familiar y la hospitalización por hipoglucemia y/o neuroglucopenia en pacientes diabéticos tipo 2.

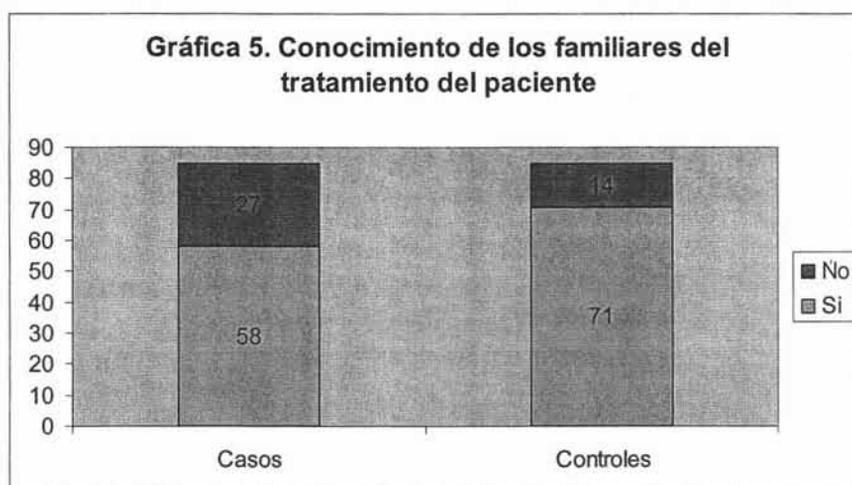
Variable	Población		RM	IC 95%	Chi	p
	Casos	Controles				
¿Sus familiares saben de su enfermedad de DM2?						
Si	77	79	0.73	(0.1995 - 2.5349)	0.31	0.5768
No	8	6	1			
Total	85	85				
¿Sus familiares conocen el tratamiento de su enfermedad?						
Si	58	71	0.42	(0.1878 - 0.9311)	5.43	0.0198
No	27	14	1			
TOTAL	85	85				

*Se consideraron valores de $p < 0.05$ como estadísticamente significativos

Gráfica 4. Conocimiento de los familiares de que el pacientes padece Diabetes Mellitus 2



Gráfica 5. Conocimiento de los familiares del tratamiento del paciente



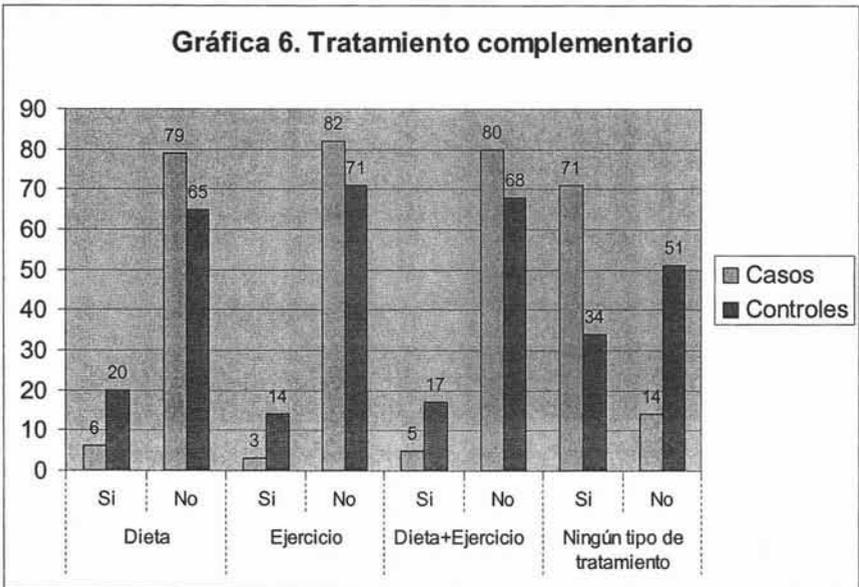
En cuanto a los tratamientos complementarios que se llevan habitualmente a cabo en los pacientes con DM2, se conformaron 4 grupos que incluyen el control dietético, ejercicio, dieta + ejercicio o ninguno de los anteriores.

De igual manera la información que no estaba consignada en el expediente se obtuvo por vía telefónica o por interrogatorio directo (Tabla 3).

Tabla3.- Fuerza de asociación entre el tipo de tratamiento complementario y la hospitalización por hipoglucemia y/o neuroglucopenia en pacientes diabéticos tipo 2.

Variable	Población		RM	IC 95%	Chi	p
	Casos	Controles				
Dieta						
Si	6	20	0.24	(0.770 - 0.6904)	8.9	0.0029
No	79	65	1			
Total	85	85				
Ejercicio						
Si	3	14	0.18	(0.331 - 0.7086)	7.91	0.0049
No	82	71	1			
Total	85	85				
Dieta+Ejercicio						
Si	5	17	0.25	(0.689 - 0.7594)	7.52	0.0061
No	80	68				
Total	85	85				
Ningún tipo de tratamiento						
Si	71	34	7.61	(3.5227 - 16.8354)	34.1	0.0000
No	14	51	1			
Total	85	85				

*Se consideraron valores de $p < 0.05$ como estadísticamente significativos



En relación al tipo de tratamiento farmacológico utilizado para el control de la DM2, se obtuvo la información directamente de los expedientes. (Tabla 4)

Tabla4.- Fuerza de asociación entre el tipo de tratamiento farmacológico y la hospitalización por hipoglucemia y/o neuroglucopenia en pacientes diabéticos tipo 2.

Variable	Casos	Población Controles	RM	IC 95%	Chi	p
Insulina						
Si	12	9	1.38	(0.5015 - 3.9641)	0.49	0.4844
No	73	76	1			
Total	85	85				
Mezclas de Insulina						
Si	2	3	0.65	(0.0538 - 5.1191)	-	1
No	83	82	1			
Total	85	85				
Insulina + metformina						
Si	6	8	0.73	(0.1995 - 2.5349)	0.31	0.5768
No	79	77	1			
Total	85	85				
Glibenclámid + Insulina						
Si	1	1	1	(0.0125 - 37.4164)	-	1
No	84	84	1			
Total	85	85				
Glibenclámid						
Si	19	7	3.2	(1.1914 - 9.5456)	6.54	0.0106
No	66	78	1			
Total	85	85				
Glibenclámid+ metformina						
Si	17	28	0.51	(0.2365 - 1.0784)	3.66	0.0558
No	68	57	1			
Total	85	85				
Metformina						
Si	7	12	0.54	(0.1727 - 1.6041)	1.48	0.2236
No	78	73	1			
Total	85	85				
Tolbutamida						
Si	9	5	1.89	(0.5392 - 7.5068)	1.25	0.2644
No	76	80	1			
Total	85	85				
Clorpropamida						
Si	5	0	*NC	(0.9379 - **)	-	0.058
No	80	85	1			
Total	85	85				
Glicazida						
Si	1	6	0.15	(0.0033 - 1.3478)	3.72	0.0536
No	84	79	1			
Total	85	85				
Glimepirida						
Si	2	2	1	(0.0709 - 4.0956)	-	1
No	83	83	1			
Total	85	85				
Glimepirida+ metformina, Insulina+ tolbutamida, acarbose+metformina +glibenclámid,						
Si	4	4	1	(0.1797 - 5.5630)	0	1
No	81	81				
Total	85	85				

Se consideraron valores de $p < 0.05$ como estadísticamente significativos. En frecuencias menores a 5 se usó Corrección de Yates

y Exacta de Fisher en frecuencias menores de 5 en dos o mas celdas.

*NC=No calculable

**Valor exacto

Para las comorbilidades se obtuvo la información de los expedientes y se registró el número de comorbilidades. Debido a la dificultad en el análisis para comparar grupos de comorbilidades se consideraron las comorbilidades por separado y las más frecuentes, de tal manera que en este análisis bivariado no podemos diferenciar a los que tienen 2 o más comorbilidades (Tabla 5).

Tabla 5.- Fuerza de asociación entre las comorbilidades y la hospitalización por hipoglucemia y/o neurogluconpania en pacientes diabéticos tipo 2.

Variable	Población		RM	IC 95%	Chi	p
	Casos	Controles				
Hipertensión arterial sistémica						
Si			6.15	(3.0055 - 12.6804)	30.6	0.0000
No	63	27	1			
Total	22	58				
	85	85				
Dislipidemia						
Si			6.3	(1.6996 - 28.64)	10	0.0034
No	16	3	1			
Total	69	82				
	85	85				
Cardiopatía isquémica						
Si			19.47	(2.6198 - 403.68)	12.81	0.0003
No	16	1	1			
Total	69	84				
	85	85				
Insuficiencia cardíaca						
Si			5.87	(1.5521 - 26.63)	8.95	0.0061
No	15	3	1			
Total	70	82				
	85	85				
Hipotiroidismo						
Si			4.14	(0.3965 - 206.63)	-	0.3676
No	4	1	1			
Total	81	84				
	85	85				
Hipertiroidismo						
Si			0.49	(0.0082 - 7.1299)	0	1
No	1	2	1			
Total	84	83				
	85	85				
Evento vascular cerebral						
Si			12.48	(1.6106 - 264.8413)	8.97	0.007
No	11	1	1			
Total	74	84				
	85	85				
Enfermedad de Parkinson						
Si			3.07	(0.2396 - 78.196)	-	0.0625
No	3	1	1			
Total	82	84				
	85	85				

	Población		RM	IC 95%	Chi	p
	Casos	Controles				
Tuberculosis pulmonar						
Si	1	2	0.49	(0.0082 - 7.1277)	-	1
No	84	83	1			
Total	85	85				
EPOC						
Si	3	12	0.21	(0.3856 - 0.8644)	4.68	0.0305
No	82	73	1			
Total	85	85				
Pie diabético no tratado						
Si	3	1	3.07	(0.2396 - 78.196)	-	0.6205
No	82	84	1			
Total	85	85				
Depresión						
Si	1	1	1	(0.0125 - 37.4964)	-	1
No	84	84	1			
Total	85	85				
Síndrome Guillain Barré						
Si	1	0	*NC	0	-	1
No	84	85	1			
Total	85	85				
Meningitis						
Si	1	0	*NC	0	-	1
No	84	85	1			
Total	85	85				
Síndrome Demencial						
Si	1	0	*NC	0	-	1
No	84	85	1			
Total	85	85				
Infección urinaria						
Si	12	0	*NC	**3.078	12.91	0.0003
No	73	85	1			
Total	85	85				
Neumonía Comunitaria						
Si	14	0	*NC	**3.77	15.26	0.0009
No	71	85	1			
Total	85	85				
Neumonía asociada a Ventilación mecánica						
Si	5	0	*NC	**0.93	-	0.058
No	80	85	1			
Total	85	85				

Se consideraron valores de $p < 0.05$ como estadísticamente significativos. En frecuencias menores a 5 se usó Corrección de Yates y Exacta de Fisher en frecuencias menores de 5 en dos o más celdas.

*NC= No Calculable

** Exacto

ANALISIS MULTIVARIADO

	RM	95% Intervalo de confianza	p
EVC	26.99275	(1.277823 - 570.1953)	0.034
Familia conoce el tratamiento	0.5320387	(0.1624 - 1.743012)	0.297
>10 años de diabetes	0.2330066	(0.613434 - 0.8850515)	0.032
Insulina	2.979768	(0.4930083 - 18.00988)	0.234
Insulina+metformina	3.639206	(0.5615139 - 23.58592)	0.176
Glibenclamida	2.335063	(0.5375405 - 10.14346)	0.258
Pie diabético	21.44888	(0.8745739 - 526.0328)	0.060
Metformina	0.93634	0.0072582 - 1.207925)	0.069
Tolbutamida	3.94962	(0.6698815 - 23.28696)	0.129
Glimepirida	0.1490824	(0.0070473 - 3.153756)	0.222
Insuficiencia Cardiaca	20.3956	(1.192223 - 348.9117)	0.037
Hipotiroidismo	26.78651	(0.5303785 - 1352.84)	0.100
Ejercicio	3.407477	(0.3619726 - 32.07674)	0.284
No dieta Ni ejercicio	5.039411	(1.298877 - 19.55202)	0.019
Hipertiroidismo	0.854402	(0.0014582 - 5.006236)	0.236
Hipertensión arterial sistémica	2.554949	(0.8245941 - 7.916335)	0.104
Dislipidemia	27.19607	(2.581835 - 286.4731)	0.006
Cardiopatía isquémica	22.44325	(1.888859 - 266.6687)	0.014
Pseudo R 2=0.46			

IV.- DISCUSION

En este trabajo se han investigado los factores de riesgo para el desarrollo de hipoglucemia y neuroglucopenia en pacientes con diabetes mellitas tipo 2 que reciben tratamiento farmacológico y que requirieron hospitalización. Se propuso un estudio de casos y controles y se aplicó estadística comparativa, no realizada en estudios previos sobre el tema.

El concepto de disfunción autonómica asociado a hipoglucemia demuestra, de manera fisiopatológica que los eventos de hipoglucemia de repetición provocan un defecto en el sistema de contraregulación y consecuentemente provocan manifestaciones de hipoglucemia inadvertida; a su vez se modifica consecuentemente el umbral glucémico para una respuesta simpático-adrenal y permite un círculo vicioso de hipoglucemia recurrente que desemboca en un defecto en la contraregulación de la glucosa. **(16)**

Los estados de hipoglucemia con sus diversas presentaciones clínicas son, con frecuencia, respuestas particularmente individuales en los pacientes con diabetes. Los síntomas de hipoglucemia no son específicos y son relativamente insensibles, por lo que muchos episodios no son reconocidos. **(18,21)**

Sin embargo, es fundamental reconocer que las modificaciones a los hábitos de vida tales como dieta y ejercicio, así como un tratamiento farmacológico agregado como parte integral del manejo en pacientes con DM2 con la finalidad de tener mejores objetivos de control glucémico, suele precipitar en los pacientes manifestaciones propias de hipoglucemia.

Por otra parte existe evidencia de un incremento por parte de los pacientes a no tener un apego adecuado relacionado a los aspectos de su propio estado de salud; dentro de las recomendaciones que se sugieren de manera habitual, se reconoce que las recomendaciones dietéticas y farmacológicas no suelen tener apego por parte de los pacientes. Estudios previos sugieren que el apego es un gran problema en pacientes de edad avanzada, aún cuando la terapéutica haya sido preescrita por largo tiempo. **(11,24)**

Existen, por otra parte, diferencias étnicas con respecto a las complicaciones de la DM2, probablemente debido a diferencias biológicas, dificultad en el acceso a centros de salud, así como deficiencias en la elaboración de prácticas de autocuidado del paciente que incluyan apego a tratamientos. De igual manera, los pacientes que tienen pobre nivel cultural, incluyendo inmigrantes, pacientes de edad avanzada y minorías étnicas, que tienen diversas dificultades para el apego regular a sus medicamentos, variando desde dificultad para leer las etiquetas de los mismos, hasta la interpretación de los valores de glucosa o, incluso, dificultad para comprender esquemas educacionales o consentimientos informados. **(25,26)**

Entre los resultados de las variables sociodemográficas que contempló nuestro estudio, las cuales incluían edad, sexo y nivel socioeconómico, en ninguna de ellas variables y sus consecuentes resultados se consideraron factores de riesgo para hipoglucemia. Sin embargo, en el artículo de revisión de Seltzer (27) se demuestra que la edad avanzada es un factor de riesgo para el desarrollo de hipoglucemia.

Con respecto a los niveles de glucemia de ayuno en nuestro estudio en los pacientes no hospitalizados por hipoglucemia que llevaban diversos esquemas terapéuticos fue de $163\text{mg/dl} \pm 52.3$, comparado con el estudio de Miller C et al. (23), el cual registró un promedio de $152\text{mg/dl} \pm 3$ en los pacientes que llevaban seguimiento en visitas subsecuentes a consulta.

Es conocido desde hace mucho tiempo que la insuficiencia renal crónica, con cifras por arriba de 1.5mg/dl , condiciona contraindicaciones para la administración de medicamentos de tipo hipoglucemiantes orales así como utilización de insulina (12,14); en nuestro estudio encontramos que en los pacientes hospitalizados por hipoglucemia el promedio de creatinina sérica fue de 2.3mg/dl . Lo anterior puede representar por parte de los pacientes falta de autocuidado en el seguimiento propio de su enfermedad, así como falta de acuciosidad por parte del personal médico para valorar esquemas terapéuticos adecuados en pacientes con insuficiencia renal crónica.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

La presentación o referencia de síntomas de hipoglucemia y neuroglucopenia en nuestro estudio, contempló en su metodología las definiciones proporcionadas por la literatura (16,20), encontrando diferencias claras y significativas en nuestro estudio por tratarse de un estudio de casos y controles, no pudiéndose comparar con un estudio similar que contemple 2 tipos de poblaciones para el mismo fenómeno.

Dentro de los diversos esquemas terapéuticos para el control de la DM, en nuestro estudio no se obtuvo ningún paciente que para lograr su control glucémico haya tenido solamente un tratamiento estrictamente dietético, mientras que Miller C et al., en su estudio transversal con 1055 pacientes con seguimiento a través de la consulta a lo largo de 7 meses, reporta prevalencia de síntomas de hipoglucemia en 12% con sólo dieta.

En dicho estudio, solamente se describe sintomatología de hipoglucemia con hipoglucemiantes orales en un 16%, pero no se detalla acerca de la diversidad de fármacos de éste tipo. En nuestro estudio se contemplaron diversos hipoglucemiantes orales, así como combinaciones de tratamiento oral, teniendo como medicamentos más utilizados que provocaron hipoglucemia y/o neuroglucopenia los siguientes resultados: glibenclamida + metformina en un 26.5%, glibenclamida 15.3%, tolbutamida 8.2%, glicazida 4.1%, glimepirida + metformina 2.9%, homeopáticos 0.6%.

Con respecto a metformina sola, Miller C et al. reporta 3.3%, mientras que en nuestro estudio dicho fármaco se utilizó en 11.2%.

Jennings (28) en un estudio transversal de prevalencia en la utilización de hipoglucemiantes orales, con seguimiento trimestral anual de pacientes en consulta, correlacionó sintomatología de hipoglucemia con clorpropamida en 13.6%. En nuestro estudio ningún paciente de control utilizó clorpropamida, solamente en 5 pacientes que se hospitalizaron por hipoglucemia se utilizó dicho fármaco.

En el rubro de utilización de insulina, Miller C et al. describe monoterapia con insulina en un 46.7% de los pacientes. Comparándolo con nuestro estudio, la utilización de insulina como monoterapia fue de 12.4%; la terapia con SU + insulina Miller C et al. describe 5.4% de pacientes; en nuestro estudio la combinación SU + insulina fue de 1.2%.

El resto de combinaciones farmacológicas no fue significativo, sin embargo debería contemplarse ampliar la muestra para demostrar mayor variabilidad respecto a la diversidad de combinaciones.

Las comparaciones y resultados realizados respecto a los tratamientos farmacológicos utilizados demuestran amplias diferencias y son el resultado de varios factores, entre los que destacan el nivel socioeconómico y cultural de nuestros pacientes, ya que la insulina es más cara con respecto a hipoglucemiantes orales, agregando problemas de idiosincrasia en nuestra población de estudio ante la aplicación de insulina.

La hemoglobina glucosilada en nuestro estudio para pacientes de seguimiento fue de 7.6% y no demostró ser una variable clínica para ser factor de riesgo, y comparándolo con Miller C et al. el promedio de HgAc1 fue exactamente el mismo (7.6%). Así mismo, el hecho de estar cerca de una cifra determinada por la ADA que traduzca control glucémico, demuestra que es un parámetro inespecífico para la asociación de hipoglucemia. Sin embargo, en nuestro estudio no pudimos concluir debido a que no en todos los expedientes se registraron los niveles de hemoglobina glucosilada.

El índice de masa corporal (IMC) en nuestro estudio fue de 26.7 ± 5 , existiendo diferencias con respecto a la literatura, pudiéndose explicar por diferencias genéticas y hábitos dietéticos principalmente; sin embargo en nuestro estudio no se pudo ser más específico para esta asociación por no contar con 58 registros al no encontrarse descritos en el expediente.

Finalmente, se reconoce que las modificaciones al estilo de vida, la dieta y el tratamiento farmacológico son fundamentales para el control glucémico. **(11)** De igual manera el tiempo de evolución de la diabetes modifica el umbral glucémico. **(16,20)** Nuestro estudio demostró que el tener más de 10 años de padecer la enfermedad fue un factor de riesgo para hipoglucemia.

Por otra parte, el 60% de la población estudiada no llevaba a cabo ningún tratamiento complementario, es decir, ni indicada por nutriología ni ejercicio como parte del control de su diabetes, y aún así los pacientes desarrollaban episodios de hipoglucemia, lo que refuerza la idea de la falta de prácticas de autocuidado, así como deficiente estructura sanitaria para fomentar mayor formación de grupos de apoyo dirigido a pacientes diabéticos.

Para mejorar los resultados en el manejo de los pacientes con diabetes, los esfuerzos en el manejo terapéutico y seguimiento deben basarse en evidencia; los pacientes deben ser involucrados de manera más activa en el manejo de su enfermedad y cada área geográfica debe mejorar en la calidad para contribuir en los resultados dirigidos hacia los pacientes. **(29)**

Por otra parte, el principal objetivo terapéutico para el tratamiento de la DM2 es la prevención de morbilidad y mortalidad cardiovascular. **(29)** Para tal fin, se reconocen diversos estudios, entre los que destaca UKPDS 38, la utilización de beta-bloqueadores cardioselectivos como el atenolol así como inhibidores de la

enzima convertidora de angiotensina, estatinas para el control lipídico y utilización de aspirina. (30)

Si bien está descrita una gran variedad de fármacos no hipoglucemiantes que producen hipoglucemia en la literatura, existen estudios que demuestran asociación de hipoglucemia con diversos fármacos utilizados como parte del tratamiento cardiovascular en pacientes con DM2. En nuestro estudio, las comorbilidades que más tuvieron relación para la hipoglucemia fueron las condiciones clínicas cardiovasculares, sin embargo no se hizo un análisis específico que demuestre dicha asociación en nuestra investigación, por lo que se requiere plantear un estudio futuro que aclare este tópico.

V.- CONCLUSIONES

Los estados de hipoglucemia forman parte de las complicaciones agudas del paciente con diabetes mellitus.

Dicho fenómeno es el resultado de múltiples factores en donde destaca el tipo de medicamento, la falta de autocuidado por parte del paciente y comorbilidades propias de la historia natural de la diabetes mellitus.

Los hipoglucemiantes orales del tipo de la glibenclamida se relacionan aproximadamente con la misma magnitud para desarrollar hipoglucemia que la insulina.

Una hipótesis que surge de este estudio es el posible efecto sinérgico de los medicamentos utilizados para el control cardiovascular en los pacientes con diabetes mellitus, por lo que se debe profundizar en el estudio de sus efectos colaterales.

El apoyo familiar es indispensable para el control del paciente diabético, por lo que debe promoverse dentro del área clínica en el seguimiento por consulta.

La construcción de grupos de alto, mediano y bajo riesgo para hipoglucemia y neuroglucopenia en pacientes con DM2 será un seguimiento en otro estudio de cohorte como parte de esta línea de investigación.

VI.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, 27: Supplement1; S5-S10 2004.
- 2.- Willet L, Albright E. Achieving Glycemic Control in Type 2 Diabetes: A Practical Guide for Clinicians on Oral Hypoglycemics. Southern Medical Journal 97, 11, Nov 2004.
- 3.- INEGI/DGB-CNVE SSA 1999.
- 4.- Fuente: DGE / INNSZ / ENEC, 1993. Estimación según SISPA, SSA Proyección 2000 ENEC93 Nueva Clasificación. Elaboro CNVE/SSA
- 5.- Encuesta Nacional de Salud 2000.
- 6.- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 26:3160-3167, 2003.
- 7.- Vella A, Neena N. Diabetes Mellitus: Etiology and Classification: Mayo Clinic Internal Medicine Board Review 2002-2003. USA: 2002:259-264.
- 8.- Hospital Admission Guidelines for Diabetes. Diabetes Care, 27: Supplement 1; S103 2004.

- 9.- Nathan D. Initial Management Of Glycemia In Type 2 Diabetes Mellitus. New England Journal of Medicine 347: 1342-49 2002.
- 10.- Management of dyslipidemia in adults with diabetes. Diabetes Care 25: Suppl 1:S74-77 2002.
- 11.- Inzucchi S. Oral Antihyperglycemic Therapy for Type 2 Diabetes. JAMA 287: 360-370 2002.
- 12.- Campbell, K. American Diabetes Association. Medications for the Treatment of Diabetes. Canada 2000. Sulfonylureas 44-55.
- 13.- Yki-Järvinen. Thiazolidinediones. New England Journal of Medicine 351: 1106-1117 2004.
- 14.- Edelman S, Cantis M. Strategies for Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. Southern Medical Journal 98: 363-370 2005.
- 15.- De Witt D. Outpatient Insulin Therapy in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. JAMA 289: 2254-2264 2003.
- 16.- Cryer P., Davis S. Hypoglycemia in Diabetes. Diabetes Care 26: 1902-1912 2003

- 17.- Service F. J. Hypoglycemic disorders. *New England Journal of Medicine* 332: 1144-1152 1995.
- 18.- Cryer P. Diverse Causes of Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Diabetes. *New England Journal of Medicine* 350: 2272-2279 2004.
- 19.- DeRosa M., Cryer P. Hypoglycemia and the sympathoadrenal system: neurogenic symptoms are largely the result of sympathetic neural, rather than adrenomedullary, activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287: E32-E41, 2004.
- 20.- Segel S, Paramore D, Cryer P. Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Advanced Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 51; 724-733 2004.
- 21.- Burge M. Schmitz-Fiorentino K. A Prospective Trial of Risk Factors for Sulfonylurea-Induced Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA* 279: 137-143 1998.
- 22.- Ben-Ami H, Nagachandran P. Drug-Induced Hypoglycemia Coma in 102 Diabetic Patients. *Arch Intern Med* 159: 281-284 1999.
- 23.- Miller C, Phillips L. Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* 161:1653-1659 2001.

- 24.- Donnan P, MacDonald T. Adherence to prescribed oral hypoglycemic medication in a population of patients with Type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetic Medicine*, 19, 279-284 2002
- 25.- Yong-Fang K, Mukaila A. Inconsistent Use of Diabetes Medications, Diabetes Complications, and Mortality in Older Mexican Americans Over a 7-Year Period. *Diabetes Care* 26:3054-3060, 2003.
- 26.- Schillinger D, Grumbach K. Association of Healthy Literacy With Diabetes Outcomes. *JAMA* 288, 475-482 2002.
- 27.- Seltzer HS. Drug-Induced Hypoglycemia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 18, 173-180. 1989
- 28.- Jennings AM, Wilson RM, Ward JD. Symptomatic hypoglycemia in NIDDM patients treated with oral hypoglycemic agents. *Diabetes Care*. 1989;12 203-208
- 29.- Berger M, Mühauser I. Diabetes Care and Patient-Oriented Outcomes. *JAMA* 281, 1676-1678 1999.
- 30.- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 317, 703-713 1998.

