

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**HOSPITAL REGIONAL GENERAL No1**

**“Dr. Carlos Mac Gregor Sanchez Navarro”**

**UMBRAL PARA EL INICIO DE ESQUEMAS DE INSULINA DE ACCIÓN RÁPIDA, EN  
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 E HIPERGLUCEMIA,  
INTERNADOS EN UN SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**

**TESIS  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:  
JOSE MANUEL CESAR MARTÍNEZ MARTÍNEZ**

**MÉXICO D.F.**

**2012**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

---

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**HOSPITAL GENERAL REGIONAL No 1**

**“Dr. Carlos Mac Gregor Sanchez Navarro”**

**UMBRAL PARA EL INICIO DE ESQUEMAS DE INSULINA DE  
ACCIÓN RÁPIDA, EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS  
TIPO 2 E HIPERGLUCEMIA, INTERNADOS EN UN SERVICIO  
DE MEDICINA INTERNA.**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TITULO DE:**

**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA**

**JOSE MANUEL CESAR MARTÍNEZ MARTÍNEZ**

# **INDICE**

## **Adradecimientos .**

- I. Introducción.**
- II. Marco teórico.**
  - 1.1 CIFRA ÓPTIMA DE GLUCOSA.**
  - 1.2 EPISODISO DE HIPOGLUCEMIA.**
    - 1.2.1 SINTOMAS DE HIPOGLUCEMIA**
    - 1.2.2 Diagnóstico de hipoglucemia.**
  - 1.3 Fenómenos de regulación glucémica.**
  - 1.4 Mecanismo de contrarregulación en los Diabetico tipo 1.**
    - 1.4.1 Contarregulación en los diabéticos tipo 2.**
  - 1.5 Insulina e hipoglucemia.**
  - 1.6 Sulfonilureas e hipoglucemia.**
  - 1.7 Neuroglucopénia.**
  - 1.8 Síndromes clínicos que comprometen la contrarregulación de la glucosa en la diabetes.**
  - 1.9 Factores de riesgo clínicos para la presentación de hipoglucemia.**
  - 1.10 Factores de riesgo clínicos para la presentación de hipoglucemia.**
  - 1.11 Hipoglucemia en pacientes hospitalizados.**
- III. Diseño del estudio.**
- IV. Resultados.**
- V. Conclusión.**
- VI. Discusión.**

***A MIS ABUELOS:***

**Por enseñarme el camino a la meta**

***A MI FAMILIA:***

**Por su educación, ayuda, estímulo y ejemplo  
en mi vida.**

***A ANDREA:***

**Por siempre estar ahí.**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

---

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**HOSPITAL GENERAL REGIONAL No 1**

**“Dr. Carlos Mac Gregor Sanchez Navarro”**

---

**Dra. Araceli Arriola Guerrero**  
**Jefe de Enseñanza HGR No1**

---

**Dra. Gabriela Liceaga Craviotto**  
**Jefe del Servicio de Medicina Interna HGR No 1**  
**Profesor titular del curso en Medicina Interna**

---

**Dr. Jorge Escobedo de la Peña**  
**Jefe de la unidad de investigación en epidemiología HGR No1**  
**Coordinador de Tesis.**

## I. INTRODUCCION

En los pacientes hospitalizados a cargo de los servicios de medicina interna, no existe un rango óptimo de glucemia, para su control en su internamiento, con evidencia en la disminución de los tiempos de internamiento y la disminución de la morbilidad y mortalidad asociadas a hipoglucemia.

Existen estudios que demuestran los beneficios del control glucémico, estricto, que normalmente se define como una glucemia capilar entre 70 mg/dl y 110 mg/dl, en pacientes en unidades de cuidados críticos, como las recomendaciones por: The American Diabetes Association Surviving Sepsis Campaign; sin embargo aun en estos pacientes monitorizados en forma estricta, existe evidencia que demuestra el incremento de la mortalidad en el control glucémico estricto, tal como se demuestra en uno de los estudio más citados en el mundo el NICE-SUGAR.

La hiperglucemia ha sido considerada un “parafenómeno” relacionado principalmente con los estados mórbidos críticos; tan frecuentemente, que ahora pasa por alto como una manifestación típica en la evolución de los cuadros clínicos agudos.

Hay evidencia sobre las alteraciones que puede ocasionar, la hiperglucemia, en la homeostasis corporal, falla en la respuesta inmunológica celular, alteraciones en la microcirculación tisular y su consiguiente retardo en la cicatrización de heridas, de hecho creando un estado procoagulante, tal vez como un efecto directo en la activación endotelial, todo lo antes descrito como un factor de evolución hacia una patología aguda ó crítica, que ocasiona un estado humoral que perpetua la misma hiperglucemia, o bien puede precipitar un estado de catabolismo intenso que se manifieste como hipoglucemias en sus diferentes fases ó magnitudes.

En la actualidad existe una gran ambición por parte los clínicos para llevar a los pacientes a las tan famosas metas de tratamiento en los niveles de glucosa pre, trans y postprandiales. Ahí es donde surge el meollo de este trabajo, la hipoglucemia. En el afán de disminuir las complicaciones micro y macrovasculares de todos los pacientes, tanto

con diabetes mellitus tipo 1 y 2, se presentan múltiples esquemas de tratamiento, con una gran posibilidad de desarrollar niveles de glucosa que comprometen la estabilidad y función de los pacientes (1).

En la diabetes mellitus existen tres emergencias metabólicas, tomando en cuenta su frecuencia y gravedad: la hipoglucemia, el estado hiperosmolar no cetósico y la cetoacidosis diabética. Estas se encuentran estrechamente relacionadas, teniendo en cuenta que la aparición del efecto Somogyi, tras una inestabilidad metabólica prolongada, precede frecuentemente cetoacidosis grave, así como la aparición de hipoglucemia en las primeras 6 horas de iniciar tratamiento por una cetoacidosis.

## **II. MARCO TEORICO.**

### **1.12 CIFRA ÓPTIMA DE GLUCOSA.**

Para poder estimar cual es el límite inferior de glucemia, tenemos que tomar como modelo, el cerebro, un órgano vital, que requiere una perfusión estable, de una concentración de glucosa, para su homeostasis, ya que su metabolismo se basa en la oxidación de la glucosa, por la incapacidad conocida a la esterificación de ácidos grasos, teniendo que aproximadamente el 85% de la glucosa que se utiliza en el sistema nervioso central es oxidada, por la vías de la pentosas (Sokoloff, 1989), otros sustrato que puede ser utilizado para la alimentación del cerebro son los cuerpo cetónicos, que pueden ser útiles durante el ayuno (Hasselbalch et al., 1995), la glucosa es transportada por la barrera hematoencefalica por medio del gradiente de concentración, que favorece al interior del sistema nervioso central (Gruetter et al., 1996), esta difusión es facilitada por medio de una proteína transportadora de glucosa GLUT-1(Maher et al., 1994), el nivel de glucosa necesario para la homeostasis del cerebro es el doble de lo que se metabolizara (Blomqvist et al., 1991), para poder calcular la concentración adecuada de glucosa se han utilizado diversos métodos como el de Kety-Schmidt, que consiste en el cálculo del consumo de glucosa por el cerebro atreves de la diferencia arterio/venosa en los vasos principales, que en humanos según los trabajos realizados por Boyle et al., 1994, es aproximadamente 3.6 mmol/L (64.8 mg/dl), actualmente según los trabajos de Gruetter, por medio de resonancia magnética nuclear se ha estimado como nivel de glucemia mínimo 3.9 mmol/L (70.2 mg/dl). Siendo este el nivel mínimo necesario para evitar cambios deletéreos en el órgano (2).

En contraparte la hiperglucemia se asocia con cambios deletéreos en el organismo, si bien los mejor estudiados hasta este momento, son lo que suceden en endotelio (micro y macrovasculatura), queda claro que sobrepasar el 6% de HB A<sub>1c</sub>, en cualquier momento es un factor deletéreo para el mismo, y más aun no solo durante el periodo de tiempo que se mantiene con un control deficiente en la glucemia, si no años más tarde como ya lo ha mostrado el UKPDS (1).

### **1.13 EPISODISOS DE HIPOGLUCEMIA.**

En la Diabetes mellitus tipo 1, se estima que aproximadamente el 10% del tiempo, los pacientes se encuentran con niveles de glucosa por debajo del límite adecuado (79 mg/dl), permaneciendo asintomáticos cuando se encuentran entre 50 y 60 mg/dl (2.8-3.3 mmol/l) (3), aproximadamente 2 episodios de hipoglucemia asintomática por semana y un episodio de hipoglucemia severa por año. Se estima que del 2 al 4% de los pacientes que fallecen con diabetes tipo 1 es atribuible a hipoglucemia. Los precipitantes de hipoglucemia pueden ser diversos, desde ingesta inapropiada de alimentos o fármacos, hasta estados emocionales como la ira y la misma alegría (4).

En los pacientes con diabetes tipo 2, los eventos de hipoglucemia son significativamente menores en comparación con el número que se presenta en los tipo 1, existen tasas reportadas que van de 62 hasta 170 episodios de hipoglucemia por cada 100 pacientes al año, versus una tasa de 3 hasta 72 la mayor en diabéticos tipo 2 por cada 100 pacientes al año. Con lo cual podemos asumir que los eventos de hipoglucemia en los pacientes con DM 2 solo es el 10% que en los diabéticos tipo 1 aun con esquemas intensivos de insulino terapia para el primero de estos grupos. Dentro de las cohortes más significativas en pacientes diabéticos encontramos el estudio UKPDS en donde se reporta una incidencia de hipoglucemia asociada al tratamiento, del 2.4% e pacientes con uso de metformina, 3.3% en pacientes con sulfonilureas y 11.2% en terapias de insulina (5). Estos datos en comparación contra el 65% de eventos de hipoglucemia reportados por el estudio DCCT en pacientes con DM1 y uso de terapia estricta con insulino terapia (6).

*“UKPDS: una de los principales factores para no obtener un control adecuado de la glucosa en pacientes con DM2, es haber presentado un evento de hipoglucemia en el tratamiento inicial de esta (5)”.*

#### **1.13.1 SINTOMAS DE HIPOGLUCEMIA**

Los síntomas asociados a la disminución del nivel óptimo de glucosa, son respuesta a la activación del sistema nervioso central como parte de la adaptación para prevenir mayores daños a la economía. Entre los síntomas podemos encontrar los relacionados con el sistema nervioso autónomo, mediados por el simpático, como el temblor, excitación, palpitaciones y nerviosismo, principalmente mediados los anteriores por la norepinefrina y también podemos evidenciar sintomatología mediada por el sistema

parasimpático, mediado por la acetilcolina en el relevo posganglionar, como la diaforesis, hambre y parestencias, entre otras.

### **1.13.2 Diagnóstico de hipoglucemia.**

El cuadro clínico típico se basa en la triada de Whipple, sintomatología compatible con hipoglucemia, concentración baja en plasma de glucosa y reversibilidad de la sintomatología con la normalización de la concentración de glucosa en plasma. Sin embargo en la sintomatología de la hipoglucemia juega un papel muy importante la idiosincrasia, ya que las manifestaciones pueden ser múltiples como ya antes hemos comentado, desde solo manifestaciones psicógenas como ansiedad, hasta crisis convulsivas, aun que se han establecido etapas de la hipoglucemia es controvertido el nivel de glucosa óptimo, o mejor dicho el nivel de glucosa necesario para desarrollar un cuadro clínico típico. Existen evidencia sobre cuál es el nivel de glucosa óptimo en los pacientes sanos, sin embargo en el diabético es un tema de grandes discusiones, por lo tanto con la evidencia ya reunida y con el afán de evitar complicaciones asociadas a este fenómeno se ha propuesto como "goal" 72 mg/dl (4 mmol/l) (3).

### **1.14 Fenómenos de regulación glucémica.**

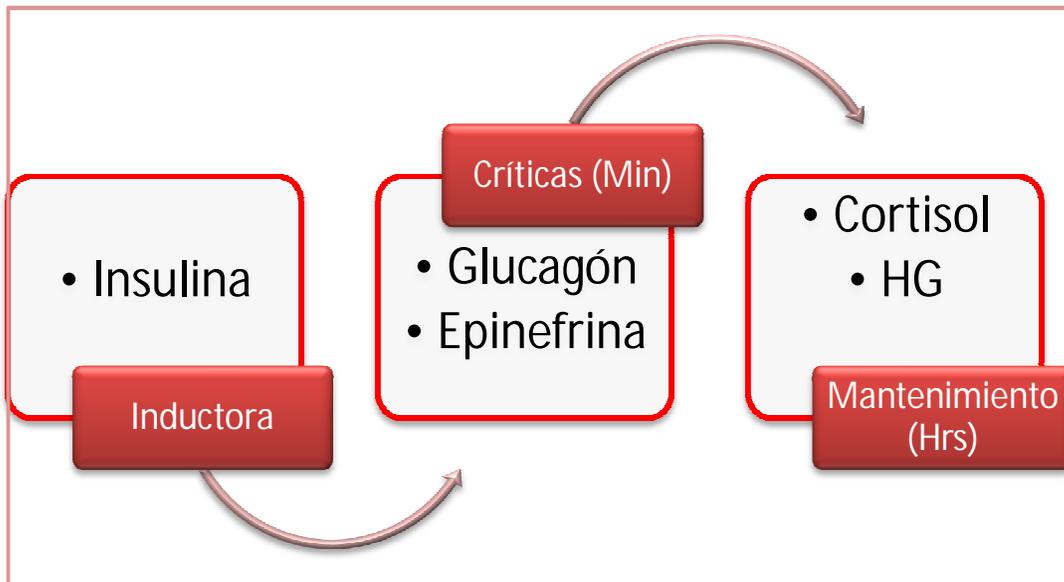
Como hemos mencionado anteriormente, tener un nivel óptimo de glucosa es difícil de estimar, ya que la sintomatología y respuesta a los diferentes tipos de glucosa depende de la idiosincrasia de cada individuo. Sin embargo con el fin de poder estandarizar el grado de hipoglucemia se han propuesto los siguientes:

1. El umbral de glucosa necesario para disminuir la secreción y por ende la concentración de insulina en sangre, se propone, de 72-108 mg/dl (4.0-6.0 mmol/l), con una media en la relación arteria / vena de 81 mg/dl (4.5 mmol/l).
2. El umbral necesario para incrementar la secreción de glucagón , es de 65-70 mg/dl (3.6-3.9 mmol/l).
3. El umbral necesario para la respuesta neuroendocrina con incremento de los niveles séricos de glucógeno y epinefrina es de 55-50 mg/dl (2.8-3.0 mmol/l). sin embargo la intensidad de la sintomatología y respuesta de estas dos hormonas depende directamente del nadir de la hipoglucemia y no tan importantemente de la velocidad con la cual se presento la hipoglucemia.

Entre las variables ya estudiadas se encuentra que la respuesta, de forma general, es más enérgica en el género masculino. Así no es raro encontrar pacientes que podríamos definir en hipoglucemia (concentración sérica  $< 72$  mg/dl), asintomáticos y cuando se rebasa el límite, para presentar neuroglucopenia inicie la sintomatología y ahí se presente la mayoría de diagnósticos, en este mismo momento inicia la contrarregulación, fig. 1(7).

Como se muestra en la figura 1. Se encuentran tres principales hormonas relacionadas con la contrarregulación, la insulina sin duda la principal causante del efecto de hipoglucemia, con la disminución de la glucosa menor a 100 mg/dl, inicia el primer estímulo que ocasiona la disminución de la secreción de la misma, y posteriormente si los niveles se encuentran por debajo de 70 mg/dl, inicia en minutos la liberación de glucagón y epinefrina, con la finalidad de iniciar la liberación de cortisol e inicio de la gluconeogenesis y finalmente la respuesta de mantenimiento se debe la cantidad de cortisol liberado y por otro lado el efecto de la hormona de crecimiento (HG).

Fig 1. Hormonas de Contrarregulación



### **1.15 Mecanismo de contraregulación en los Diabético tipo 1.**

Los tres mecanismos antes descritos en especial se encuentran alterados en los pacientes con diabetes tipo 1, iniciaremos relatando la primera hormona descrita, con los avances en la medicina, tecnología, ha incrementado la esperanza de vida de estos pacientes esto lleva a la necesidad de tratamiento más efectivos para evitar complicaciones. De ahí la necesidad de crear insulinas estructuralmente más complejas, con mayor tiempo de vida media,  $t_{1/2}$ . Teniendo el defecto de no poder disminuir su liberación como en condiciones fisiológicas se presenta, es decir, con una secreción estable de la misma por  $3 t_{1/2}$ , inhibiendo el primer "Check Point", de la contraregulación. La secreción de Glucagón se encuentra alterada en los pacientes diabético, aun no existen estudios concluyentes sobre el mecanismo fisiopatológico de esta alteración, sin embargo se ha atribuido, a un efecto de tipo adaptativo, a la deficiencia de secreción de insulina y por ultimo hay evidencia que muestra que en los pacientes con diabetes tipo 1 existe un incremento en la secreción de epinefrina, sin embargo el umbral de "disparo" de esta disminuye, lo que significa niveles más bajos de glucosa para poder responder de forma símil, con dos posibles explicaciones fisiopatológicas, como parte de la adaptación a niveles bajos de glucosa inducidos de forma crónica en el tratamiento y/o como parte de los efectos esperados en los pacientes secundarios a vasculitis y alteraciones en la conducción nerviosa como las polineuritis (8).

#### **1.15.1 Contarregulación en los diabéticos tipo 2.**

Como ya mencionamos anteriormente, los eventos de hipoglucemia en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, es mucho menos frecuente, sin duda esto es dependiente, de la necesidad de un tratamiento menos intensivo, en los pacientes diabéticos tipo 2, los mecanismos de contrarregulación se mantienen intactos, durante los primeros años, pero existe evidencia que estos mecanismos, presentan alteraciones posterior al segundo año. Sin embargo los mecanismos y la frecuencia de eventos de hipoglucemia se ven igualados con los Diabéticos tipo1, no solo con el tiempo si no con la necesidad de insulinización, teniendo como principal factor, la disminución en la secreción de glucagón.

### **1.16 Insulina e hipoglucemia.**

La insulina fue descubierta el 30 de Julio de 1921, por Banting y Best. El primer beneficio de aquel extracto primitivo de células pancreáticas, se observó al mantener con vida durante setenta días, a Marjorie, una perra depancreatectomizada y un año más tarde en febrero de 1922, al niño Leonard Thomson. Casi de inmediato presentándose hipoglucemias, algunas de ellas fatales, tanto como lo describen en sus publicaciones Campbell y MacLeod, que hacia la referencia que se trataba de una droga aun más poderosa que la estrocnina (La estrocnina es un alcaloide de la nuez vómica y de otras especies del género *Strychnos*, estimulante del sistema nervioso central y capaz de producir la muerte por insuficiencia respiratoria a causa de espasmos musculares).

Será conveniente retomar el término "hipoglucemia insulínica", las características de esta dependerán en particular del tipo de insulina utilizado (Regular, NPH y/o Ultralenta), de la dosis ponderal de acuerdo al peso corporal, idiosincrasia metabólica, patologías asociadas y factores colaboradores (disminución de la ingesta de alimentos, etc). La respuesta a la hipoglucemia antes ya mencionada, divididas en dos grandes grupos principalmente: adrenérgicas y neuroglucopénicas; las primeras en especial presentes en personas con insulina regular, caracterizadas por palidez, taquicardia, escalofríos, ansiedad, temblor, sudor frío principalmente en manos y cuello, y la midriasis. Las manifestaciones neuroglucopénicas: típicamente la cefalea, visión borrosa, diplopía fugaz, las parestesias, polifagia, plejias, irritabilidad, vértigo, náusea y vomito; el praxias, estado confusional, afasia, nistagmus y ataxia; hasta llegar a la rigidez, somnolencia, letargia, inconsciencia, convulsiones y el coma.

### **1.17 Sulfonilureas e hipoglucemia.**

Las manifestaciones clínicas de la hipoglucemia inducida por sulfonilureas, nos son diferentes a las acotadas anteriormente, pero si la prevalencia de las mismas, entre ellas las neurológicas por la vida media que tienen estos fármacos en general mayor que el de la insulina regular y quizá comparables con las insulinas lentas y ultralentas. Como prototipos señalaremos la glibenclamida y la clorpropamida, siendo más notorios los efectos deletéreos de la hipoglucemia en la última edad su mayor vida media. Ya desde los años 80's en el auge de las sulfonilureas se publicaban escritos como el de J. Davison en el *Clinical Diabetes mellitus*, del Grady Memorial Hospital, en donde se denota que el causante principal de hipoglucemia es una ingesta inadecuada de carbohidratos en

aproximadamente el 66% de los eventos, el 12% por sobredosificación de insulina, el 12% ocasionadas por sulfonilureas, el 4% asociadas a ingesta de alcohol, con una mortalidad asociada a cada evento del 3.3%. Identificando ya factores de riesgo para hipoglucemia en mayores de 70 años Tabla 1. Además existe una gran asociación que es aproximadamente del 50% entre los ancianos que presentan hipoglucemia en relación con sulfonilureas, de estar en tratamiento con alguna otra droga que potencialice el efecto de la primera Tabla 2.

**Tabla 1. Factores de riesgo para hipoglucemia por Sulfonilureas.**

1. Edad mayor de 70 años.
2. Antecedentes de patologías cerebrovasculares.
3. Alteración en la función hepática o renal.
4. Interacciones con otros fármacos.

**Tabla 2. Fármacos y tóxicos que potencian la acción de la Sulfonilureas.**

**Potenciación directa**

- Barbitúricos
- Cumarínicos
- Cloramfenicol
- Silicatos
- Sulfonamidas
- Tiazidas
- Fenibutazona
- Inhibidores de la Monoamino oxidasa.

**Incrementan de la producción de insulina**

- Bloqueantes
- Alfa-adrenérgicos
- Estimulantes
- $\beta$ -adrenergicos
- IMAO

**Bloqueadores de la glucogenolisis**

- B-bloqueadores no selectivos

### 1.18 Neuroglucopénia.

Las manifestaciones neurológicas son múltiples y no tienen un rango específico de aparición cada una de ellas, sin embargo es bien sabido que las características de las mismas, la secuelas que pueden dejar y la duración de las mismas, están en relación con el grado de hipoglucemia, el cenit con el que se presente y el tiempo en que tarde en revertirse. Así desde ya más de cuatro décadas Himwich describió una secuencia

neuropatológica progresiva (Fig. 2), que se iniciaba con la alteración cortical y terminaba en la medular. Además describiendo algunos cambios postmortem en los pacientes con hipoglucemia fatal: edema cerebral difuso, múltiples petequias y necrosis diseminada de la corteza, de la amígdala, hipocampo, núcleo caudado, globo pálido y putamen.

**Fig. 2 Secuencia evolutiva de la hipoglucemia profunda.**

**Fase cortical** (A-V) O2 6.8

Somnolencia, sudoración, hipotonía muscular, temblor.

**Fase subcorticoencefálica** (A-V) O2 6.8

Inconsciencia. Movimientos elementales y primitivos (succión, prensión), inquietud motora, espasmos clónicos hiperrespuesta al dolor, simpático-tonía (midriasis,

**Fase Mesencefálica** (A-V) O2 2.6

Espasmos tónicos, desviación no conjugada de los globos oculares, Babinski.

**Fase Premiencefálica** (A-V) O2 2.6

Espasmos en extensión, los movimientos de la cabeza conllevan espasmos en extinción de las extremidades inferiores hacia donde apunta el mentón y espasmos en flexión contralateral.

**Fase Miiencefálica** (A-V) O2 1.8

Coma profundo, respiración superficial, bradicardia, miosis, arreflexia pupilar, hipotermia flacidez muscular, hiporreflexia, pérdida del reflejo corneal.

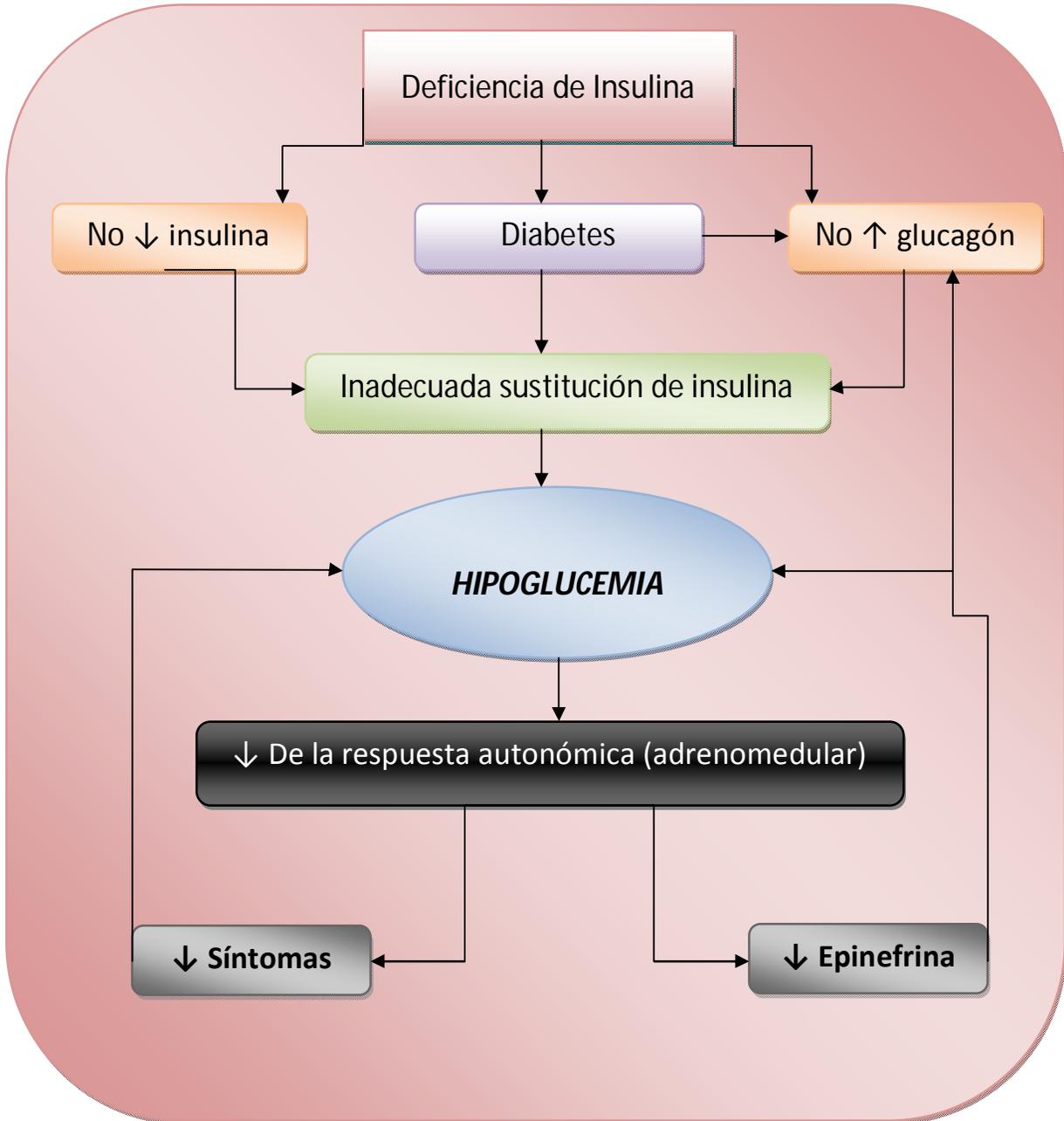
### **1.19 Síndromes clínicos que comprometen la contrarregulación de la glucosa en la diabetes.**

La principal base para explicar estas manifestaciones clínicas se basa en la deficiencia de glucosa y epinefrina, ya ha sido demostrada desde 1983 por White, en su publicación el "New England Journal of Medicine", la mayor posibilidad de hipoglucemia, demostrando 25 veces mayor posibilidad de su presencia en los diabéticos, y en 1984 Bolli, en Diabetes, las alteraciones fisiopatológicas que existen en los diabéticos tipo 1 en estos dos mecanismos. En estos estudios se suprimió la secreción de glucagón con somatostatina y la glucosa se llevo a 70 mg/dl (3.9 mmol/l), logrando identificar la respuesta desde la basal de epinefrina, con una respuesta al menos del 20% de lo encontrado en pacientes no diabéticos con este estímulo de hipoglucemia leve. Además se ha demostrado que existe un incremento en el umbral de los receptores  $\beta$ , con una respuesta menor a la infusión de isoproterenol, con respecto al cronotropismo esperado. En las llamadas hipoglucemias asociadas a falla autonómica, (HAAF), se encuentra todo un círculo vicioso, en donde tenemos tres grandes componentes: 1) en el periodo posterior a haber sufrido un evento de hipoglucemia, en los diabéticos, se observa una disminución en la secreción de hormonas de estrés, en los siguientes eventos de igual o mayor intensidad, 2) la respuesta compensadoras, amortiguadoras, ante un estado de hiperinsulinemia se observan limitadas y 3) con lo antes mencionado, con la menor respuesta ante un evento de hipoglucemia y una menor secreción de hormonas de estrés, lleva a un cuadro clínico menos florido, con menor posibilidad de diagnóstico (9) fig. 3.

### **1.20 Factores de riesgo clínicos para la presentación de hipoglucemia.**

De alguna u otra forma el pilar para presentar hipoglucemia es el incremento del nivel sérico de insulina, en forma real o relativa. Se han identificado múltiples factores de riesgo que la pueden precipitar, pudiendo dividirse en dos grandes grupos, precipitadas por

Fig. 3 Hipoglucemia asociada a fracaso autonómico.



### 1.21 Factores de riesgo clínicos para la presentación de hipoglucemia.

De alguna u otra forma el pilar para presentar hipoglucemia es el incremento del nivel sérico de insulina, en forma real o relativa. Se han identificado múltiples factores de riesgo que la pueden precipitar, pudiendo dividir en dos grandes grupo, precipitadas por

ministración de insulina exógena ó incremento en la secreción de la misma, pero en forma general podemos catalogarlas en 6 posibles causas:

1. Incremento en la secreción endógena de insulina, principalmente por la ministración de secretagogos, ya sea por una deficiente dosis, tipo del fármaco (perfil farmacodinámico) o características fenotípicas inadecuadas para la ministración del activo.
2. Disminución del suministro de glucosa exógena, ya sea por una dieta rigurosa, un acto muy frecuente en los pacientes de reciente diagnóstico con principalmente como comorbilidad la obesidad. Esta puede producirse también con la irregularidad en los hábitos alimentarios como tiempos de ayuno prolongados, omisión de comidas, como las colaciones, que ahora sabemos forman parte fundamental en el control metabólico.
3. Disminución en la gluconeogénesis, como el estado que se presenta posterior a consumo habitual de grandes cantidades de alcohol.
4. Incremento en el consumo de glucosa, por ejemplo al término de actividad física intensa, como una nueva rutina en el Gym, que ocasione un incremento en el consumo de glucosa.
5. Disminución de la resistencia a la insulina, la incrementar la sensibilidad a esta hormona podemos observar una optimización en el consumo del sustrato, en este caso la glucosa, con su subsecuente resultado.
6. Disminución en la depuración de la insulina. Como parte de la progresión en el daño renal, secundario a un proceso primario renal o como complicación del daño microvascular propio de la diabetes.

En el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 se encuentra un gran arsenal de fármacos a emplear, siendo generalmente la monoterapia uno de los regímenes más utilizados, dentro de los fármacos empleados, se refiere con seguridad, con respecto a las hipoglucemias, a las biguanidas, tiazolidionas y a los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa, que teóricamente permiten conservar la secreción de insulina endógena y el mecanismo de contraregulación de la misma al caer la concentración de glucosa sérica. Sin embargo se han reportado casos de hipoglucemia con la monoterapia a base de metformina (10). Existiendo un claro aumento en la frecuencia de estos eventos con las sulfonilureas, principalmente la clorpropamida y la glibenclamida (11). Aun no existen estudios que aclaren el papel en las hipoglucemias de los secretagogos de acción rápida de insulina

como la repaglinide o netaglinide. En el estudio de Soloranta del 2002, de la seguridad y eficacia de nateglinide, se reporta que solo el 23 % de los pacientes con una HbA1c de 6.3%, reportaron alguna sintomatología de hipoglucemia, sin reportar algún caso de hipoglucemia grave (12).

Por otro lado la hospitalización de cualquier paciente con diabetes tipo 1 ó 2 es un factor de riesgo para la presencia de hipoglucemia, teniendo en cuenta que en la mayoría de los casos se prefiere insulinar al momento del ingreso, con factor de riesgo mayor para la presentación de la misma y las metas tan justas que actualmente existen, además de la modificación de la dieta, que en la mayoría de los casos, con una reducción muy importante en la cantidad de carbohidratos habitual. En su mayoría con un efecto estresante para el individuo el propio hecho de no pernoctar en su lugar de confort y el factor que le confiere la patología por la cual fue internada. Tanto como ambulatorio, como internado la mayoría de hipoglucemias se tienden a presentar por la noche, con causas muy claras para tal suceso, como punto principal por el ayuno prolongado que ahí se presenta, que coincide con el tiempo de mayor sensibilidad, farmacocineticamente hablando de las insulinas, una disminución en el periodo de el monitoreo de la glucemia capilar y como coadyuvante fisiológico el efecto que el sueño tiene en la respuesta a la hipoglucemia con la disminución en la respuesta de la epinefrina en este periodo ante la disminución de la concentración sérica de glucosa.

Fig 4. Umbrales glucémicos y efectos en pacientes no diabéticos.



\*\*\*mmol/L a mg/dl.

4.6 mmol/l = 82.8 mg/dl; 3.8 mmol/l = 68.4mg/dl; 3.2 mmol/l = 57.6 mg/dl; 3.0 mmol/l = 54 mg/dl, 2.8 mmol/l 50.4 mg/dl; 2.4 mmol/l = 43.2 mg/dl.

Fig. 5 Umbrales en el nivel de glucosa en sangre arterial, inicio de sintomatología y tiempo umbral de respuesta de los mecanismos de contraregulación en los pacientes jóvenes y ancianos.

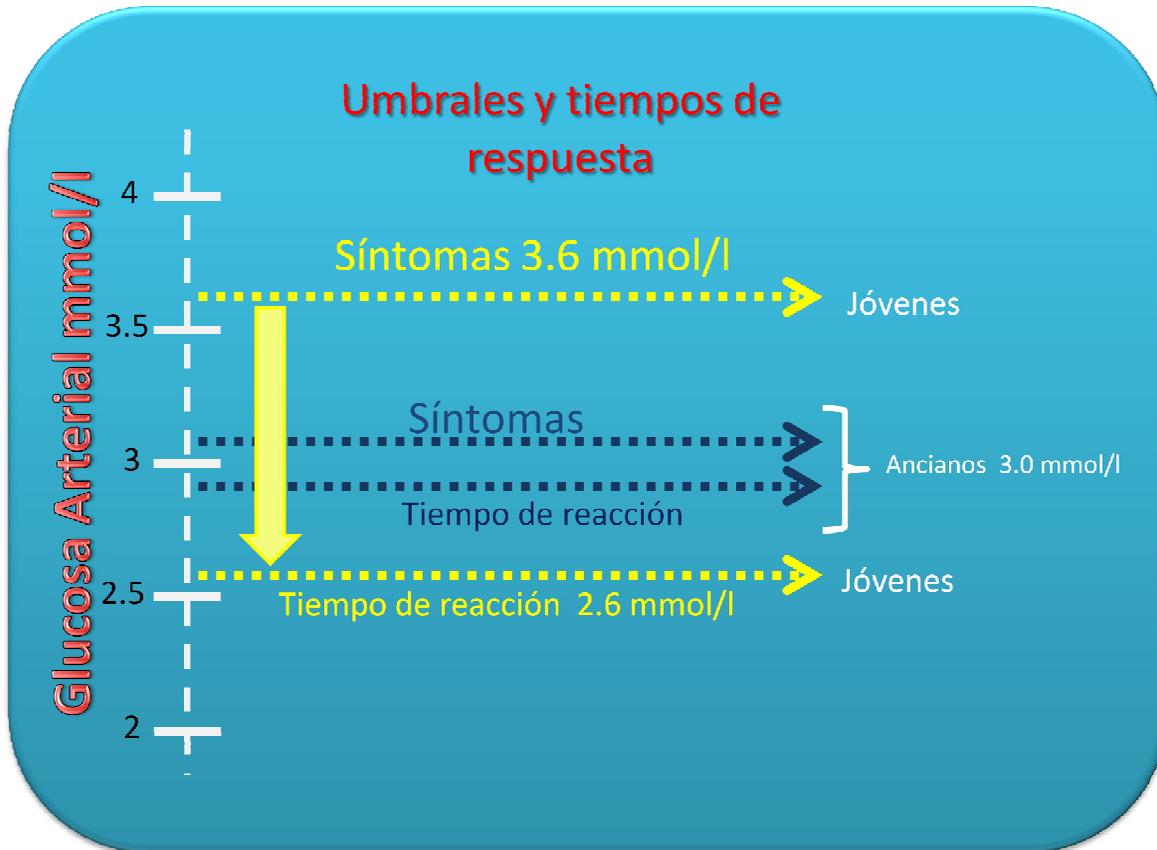


Fig. 5 Se muestra la diferencia en el inicio de la sintomatología con respecto al nivel de glucosa arterial entre pacientes jóvenes y ancianos; así como el inicio de la respuesta contrarreguladora en los mismos pacientes, en donde se puede observar la mayor tolerancia en los pacientes jóvenes con respecto a los ancianos, como parte de la explicación de la mayor vulnerabilidad de las personas jóvenes a presentar hipoglucemia más severas en los tratamientos estrictos, según datos en estudio de Matyka et al (13).

### 1.22 Hipoglucemia en pacientes hospitalizados.

Como se ha mencionado los efectos deletéreos de la hiperglucemia en los pacientes ha sido estudiada principalmente en la unidad de cuidados críticos, en donde existe una amplia relación entre la hiperglucemia y la deficiencia en diferentes sistemas en la economía como el inmunológico, vascular, principalmente el endotelio y el humoral por mencionar algunos, en el afán de el control óptimo para evitar sus efectos deletéreos se presenta cada vez con mayor frecuencia eventos de hipoglucemia, que se relacionan directamente con incremento de la mortalidad, crisis convulsivas y estado de coma (14). Sin embargo las causas por las cuales se precipitan la crisis de hipoglucemia en los pacientes internados en las unidades de cuidados críticos son diferentes a las de los pacientes internados en la pisos de medicina interna. Las principales causas asociadas en

las unidades de cuidados críticos son: sepsis, apoyo aminérgico y hemifiltración venovenosa continua (15). Un dato muy importante encontrado en diversos estudios es que al comparar los índices de mortalidad entre pacientes con hiperglucemia se encuentra una disminución en la mortalidad de los pacientes diabéticos, con hiperglucemia, que en los no diabéticos, en los que se encuentra un incremento real en la mortalidad (16). Por lo cual consideramos sucede el mismo efecto con la hipoglucemia ante la menor eficiencia de los mecanismos de autorregulación. En un estudio clásico publicado en Diabetes Care (17), por Turchin et al. Se muestra en una cohorte retrospectiva de 5190 pacientes, en un año, excluyendo pacientes con ingreso a la unidad de cuidados críticos, embarazadas y quienes recibieron nutrición parenteral total, excluyendo un total de 822 pacientes; encontraron que el 61.8% de los pacientes hospitalizados diabéticos recibían alguna tipo de tratamiento antihiperglucémico, en base a terapia oral o algún tipo de insulina. Detectando 338 pacientes (7.7%) con hipoglucemia (menor de 50 mg/dl), hiperglucemia severa (>300 mg/dl), 1272 pacientes (29.1%) y 169 pacientes con ambas alteraciones (3.9%). Demostrando que el uso de insulina regular como terapia única incrementa 2.5 veces el riesgo de hipoglucemia en los pacientes diabéticos, sin encontrar que se presenta mayor proporción de eventos con la presencia de comorbilidades tales como insuficiencia hepática, insuficiencia renal, edad u otras. Lo que es relevante ante la creencia que algunas condiciones en especial la insuficiencia hepática y renal son factores directamente asociados a hipoglucemia. En la misma cohorte encontramos que los cuadros de hipoglucemia se asocian con un incremento de la mortalidad en 2.96% en aquellos que al estar internados presentaron uno ó más cuadros, contra una mortalidad del 0.82% en aquellos que no presentaron ningún cuadro de hipoglucemia ( $P= 0.0013$ ); además con un incremento en la mortalidad de 85.3% mayor por cada día asociado a hipoglucemia ( $P= 0.009$ ). con un incremento en la mortalidad intrahospitalaria de 24.8% ( $P=0.0001$ ); nuevamente llama la atención que otros factores que se suponían relacionados como la edad, la insuficiencia renal crónica, la insuficiencia hepática, al tratamiento hipoglucemiante oral, de hecho cualquier otras comorbilidad no fueron asociadas a un mayor riesgo de presentar hipoglucemia o cambiar la mortalidad asociada a la misma. El seguimiento a un años mostro 27.8% de mortalidad en pacientes que presentaron durante su hospitalización un episodio de hipoglucemia, contra 14.1% de mortalidad a un año en los pacientes hospitalizados que no presentaron eventos de hipoglucemia y en aquellos pacientes que presentaron más de dos eventos de hipoglucemia presentaron a un año una mortalidad de 33.3% vs el 14.1% que presentaron

aquellos pacientes que no experimentaron eventos de hipoglucemia ( $P = <0.0001$ ). el estudio multivariado demostró que se incrementa un 65.8% de la mortalidad, por cada día que los pacientes presentaron hipoglucemia; además una disminución en el riesgo de mortalidad a un año de 42.8% en los pacientes que durante su internamiento fueron tratados con secretagogos. En la relación encontrada entre los pacientes que fallecieron y los que no en su estancia hospitalaria encontraron una relación directa entre el grado de hipoglucemia siendo una media de 31.8 mg/dl en los que fallecieron y 40 mg/dl en los que no fallecieron, con un incremento en la mortalidad igualmente dependiendo del grado de hipoglucemia de 1.9% para los que presentaron 39 mg/dl contra 8.2% con los que presentaron 30 mg/dl. Por debajo de esta última cifra se encuentra que se triplica la mortalidad. Con una relación de tres veces más con cada descenso del 10%. En el análisis al año después de la descompensación no existió relación entre el grado de hipoglucemia y la mortalidad. Finalmente con respecto al tiempo de estancia hospitalaria encontramos que un paciente que presento hipoglucemia permanece 2.8 días más en promedio que un paciente que no la presento, este tiempo pudiéndose incrementar hasta 8.8 días más en aquellos con más de dos días de hipoglucemia.

#### Métodos de predicción de hipoglucemia

En los estudios realizados por Cox et al. Encontramos que existen algunos métodos ya comprobados para la predicción de cuadros de hipoglucemia. Principalmente basados en la monitorización continua ambulatoria, evidentemente la mayoría de estos estudios tiene limitantes metodológicas tales como la técnica para la toma de la muestra, el tiempo de ministración de medicamentos, retraso en la ingesta de alimentos o actividad física no rutinaria, sin embargo podemos encontrar datos muy interesantes que nos ayudan a los fines de este estudio, el promedio de hipoglucemia entre los pacientes diabéticos podemos dividirla según el tipo; los diabéticos tipo 1 tiene una probabilidad de 0.16 episodios por sujeto por mes, con una probabilidad diferida a 6 meses de 20%, en comparación con los diabéticos tipo 2 con una posibilidad de 0.08 episodios por sujeto cada mes, con un riesgo diferido a 4 meses de solo el 10%. Ya en la predicción de hipoglucemia encontramos que un promedio de 4 tomas al día de glucosa capilar en el automonitoreo, logra la predicción de aproximadamente 60% de los cuadros de hipoglucemia, esto dependiente del tipo de logaritmo utilizado para el análisis de los datos del automonitoreo, en aquellos con diabetes mellitus tipo 1, la diferencia en la predicción de cuadros de hipoglucemia con tres determinaciones al día es del 58% contra 5

determinaciones al día con una probabilidad de detección del 63%, en comparación de los diabéticos tipo 2, con tres determinaciones por día una predicción del 60% contra 5 determinaciones al día con una probabilidad del 73%. Con un tiempo posible de predicción de 11 hrs en los diabéticos tipo 1 contra 10.8 hrs para los diabéticos tipo 2 (18).

En las determinantes encontradas en estos estudios encontramos que la variabilidad glucémica es directamente determinante de los episodios y de la probabilidad de presentar eventos de hipoglucemia.

¿Qué hay de evidencia sobre un control estricto de glucosa y un control permisible?

Es un tema que se ha estudiado ampliamente en los servicios de cuidados críticos, posiblemente por su mayor frecuencia en la monitorización, además de la existencia de herramientas técnicas de mayor utilidad en la monitorización, como lo es la monitorización glucémica continua por medio de catéteres en cavidades derechas cardiacas, que proporciona una monitorización en tiempo real de la glucemia venosa central; con lo que virtualmente será imposible episodios de hipoglucemia en estas salas y en donde se podrá evaluar de forma definitiva el umbral óptimo de control glucémico en los pacientes críticos. Una variable que en la actualidad no será limitante para las unidades de cuidados generales en donde ya también se cuenta con monitoreo glucémico continuo principalmente con el sistema, *Guardian<sup>®</sup> REAL-Time*.

Dentro de los estudios en las unidades de cuidados intensivos encontramos que existen dos estudios clásicos que apoyan el control estricto de la glucosa, evidentemente con efectos beneficios en el mismo (19,20), ambos por Van den Berghe G et al. En el primero de ellos publicado en 2001, el autor demostraba una adecuada eficacia en el control estricto de la glucosa, sin embargo este estudio, a pesar de tratarse de un estudio controlado con aleatorización fue ampliamente criticado por solo haber sido realizado en un centro médico, con una técnica poco utilizada en otros centros como es el aporte calórico por vía parenteral y en el segundo estudio controlado aleatorizado publicado en 2006, se muestra un grupo de control de pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados críticos con tres días de control intensivo (80 a 110 mg/dl), por medio de terapia convencional o a base de infusión de insulina, con un total de 1,200 pacientes, no demostrando reducción en la mortalidad intrahospitalaria con una diferencia de 40% para pacientes con terapia de control glucémico convencional contra 37.3% en la mortalidad en pacientes con control estricto, estadísticamente no significativo ( $p= 0.33$ ). Pero si encontraron disminución en la

presencia de complicaciones como la lesión renal aguda, el tiempo de apoyo mecánico ventilatorio y el tiempo de estancia en la unidad de cuidados críticos, disminuyendo la mortalidad ante estos eventos del 52.5% al 43% estadísticamente comprobado ( $p=0.009$ ). En contra parte existen muchos artículos que no han demostrado beneficio en el control estricto de la glucosa (21,22,23,24,25), más aun demostrado el riesgo real de presentar complicaciones y de forma significativa incrementar la mortalidad al intentar llevar a los pacientes a un control estricto. Tabla 3.

¿Cuáles son las bases para preferir el control no estricto de glucosa en las unidades de cuidados críticos?

En los padecimientos agudos se crea como parte de la respuesta ante el estrés un estado hiperglucémicos, por definición, ocasionando en la economía un incremento de la glucólisis y a su vez la fosforilación oxidativa. Existe evidencia de un fenómeno conocido como up-regulation en las células dañadas, que no es otra cosa más que la presencia de una mayor cantidad de receptores expresados por las células afectadas y con ello son mayormente susceptible a efectos por glucotoxicidad (estrés oxidativo). Ha sido ampliamente estudiado los efectos y correlación que existe en los cuadros que producen un estado de estrés, como el claro ejemplo es la sepsis, y los mecanismos por los se perpetua la hiperglucemia, entre ellos encontramos el incremento de hormonas como la epinefrina y el cortisol, por otro lado ocasionalmente el uso de corticoesteroides para diferentes comorbilidades, además de el empleo de terapias de alimentación enteral continua en el mejor de los casos o no siendo así el uso de alimentación parenteral total, siendo un factor claramente desencadenante de estados hiperglucémicos e hipersomolares y a su vez estos efectos inician una cascada de reacciones que crean un círculo vicioso para generación de nuevas comorbilidades que generan un mayor estrés en la economía como lo es la disfunción endotelial, el incremento del estrés oxidativo y principalmente los mecanismos por los cuales se crean estados procoagulantes y perpetuadores de isquemia. Fig 5.

Fig 5. Relación entre estado crítico e hiperglucemia.



Fig 5. Se muestra la relación que existe entre las patologías que ocasionan un estado crítico, los factores desencadenantes para hiperglucemia y las complicaciones que se pueden presentar como consecuencia de la glucotoxicidad. Este modelo evidentemente muestra la respuesta ideal que se presenta en los pacientes no diabéticos, con pobre tolerancia o mejor dicho poca adaptabilidad a la hiperglucemia. No es necesariamente el caso de los pacientes diabéticos de larga evolución.

Tabla 3. Análisis de estudios sobre control estricto y estándar.

Autor	Año	Investigación	Tipo de población	mortalidad	HS	Apoyo a CE
van den Berghe <i>et al.</i> [19]	2001	CEG vs TE (80-200 mg/dl, inicio 215 mg/dl)	1,548 pacientes críticos quirúrgicos	CE disminuye la mortalidad (4.6 vs 8%)	(5.1 versus 0.8%)	SI
van den Berghe <i>et al.</i> [20]	2006	CEG vs TE (80-200 mg/dl, inicio 215 mg/dl)	1,200 pacientes críticos	CE disminuye mortalidad en UCIA > ó 3 d(43% vs 52.2%)	(18.7 versus 3.1%)	SI
Arabi <i>et al.</i> [21]	2008	CEG vs TE (80-200 mg/dl)	523 pacientes	No afecta mortalidad (13.5 vs 17.1%)	(28.6 versus 3.1%)	NO
De la Rosa <i>et al.</i> [22]	2008	CEG vs TE (80-200 mg/dl)	504 pacientes	No afecta mortalidad a 28 días (36.6 vs 32.4%)	(8.5 versus 1.7%)	NO
Brunkhorst <i>et al.</i> [23]	2008	CEG vs TE (meta 180 mg/dl, inicio 200 mg/dl)	488 pacientes	No afecta mortalidad a 28 días y 90 días.	(17.0 versus 4.1%)	NO
Finfer <i>et al.</i> [24]	2009	CEG vs TE (81-108 mg/dl vs <180 mg/dl)	6,104 pacientes	No afecta mortalidad a 28 días y 90 días.	(6.8 versus 0.5%)	NO
Preiser <i>et al.</i> [25]	2009	CEG vs TE (80-110 mg/dl vs 140- 180 mg/dl)	1,101 pacientes	No afecta sobrevida a 28 días (17.2 vs 15.3%)	(8.7 versus 2.7%)	NO

Tabla 3. CEG: control estricto de glucosa, TE: tratamiento convencional, Pacientes: en estado crítico por procedimiento quirúrgico ó medico. HS: hipoglucemia severa, CE: control estricto. Véase autor y estudio por referencia.

Dentro de los estudios, que mencionamos que comparan los beneficios del control estricto frente al permisivo, encontramos que en los dos primeros estudios que apoyan el control estricto, se reporta que en la metodología del seguimiento la determinación de glucosa sanguínea se realizó por medio de gasómetros, que en el caso de los estudios que no apoyan el control estricto no se reporta; en el caso de requerir infusión de insulina, siempre se realizó por medio de un acceso venoso central, en ayuda de una bomba de infusión continua volumétrica, estos siendo el mismo caso antes explicado en los otros estudio, en los que no es especificado y por último en los pacientes estudiados en los estudios "Leuven" (se conoce también como estudio Leuven, a los trabajos realizados por van den Berghe), son pacientes en los cuales solo el primer día que fueron ingresados a la unidad de cuidados críticos, recibieron un aporte energético a base de glucosa parenteral y posterior a este se inició con una terapia con el apropiado cálculo de requerimientos energéticos de acuerdo al estado y condición de cada paciente.

Dentro de los datos interesante encontrados en algunos estudio está el daño cerebral encontrado posterior a los eventos de hipoglucemia en donde encontramos, un modelo experimental realizado en ratones en 2007 por Suh y cols. En donde se demuestra que el daño ocasionado en una hipoglucemia grave ( $<40\text{mg/dl}$ ) es mayor con grandes cargas de Dextrosa parenteral para su recuperación (26). Encontrado en los tejidos una mayor concentración de radicales libres en aquellos pacientes a los cuales se ministró una mayor cantidad de dextrosa.

### **III. MATERIAL Y METODOS:**

- **Estudio de Cohorte.**
- **Revisión de expedientes clínicos.**
- **Pacientes derechohabientes del HGR No 1**

Criterios de inclusión:

- **Mayores de 18 años de edad.**
- **Diabéticos tipo 2**
- **Diagnostico de diabetes mellitus tipo 2 mayor a 1 año**
- **Tratamiento médico previo.**
- **Internados al servicio de Medicina Interna “HCMSN”**

Criterios de exclusión:

- **Enfermedad renal terminal KDOQI 5 sin tratamiento de sustitución de la función renal**
- **Pacientes con diagnostico al ingreso de cetoacidosis Diabética ó Estado hiperosmolar no cetocico.**
- **Pacientes en cuidados mínimos (RCP 3).**

**Análisis estadístico:**

Se realizo Chi cuadrada con Intervalos de confianza del 95%.

#### **IV. Resultados.**

Se realizó la revisión de 435 expedientes, de los cuales solo fueron seleccionados 81 para fines de este estudio. Entre la población asignada, 12 (14.8%) de ellos fallecieron en la unidad hospitalaria y 69 (85.2%) fueron dados de alta con mejoría del cuadro que llevo al internamiento.

Todos los pacientes enrolados en el estudio, tenían un internamiento, de por lo menos 24 horas a cargo del servicio de medicina interna, con un mínimo de 1 año del diagnóstico de diabetes mellitus, excluyendo a aquellos pacientes con insuficiencia renal en estadio terminal, pacientes que se encontraran en cuidados mínimos y aquellos con un estado agudo asociado a hiperglucemia, como cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar no cetósico.

La población estudiada fue dividida en dos grandes grupos, de acuerdo al tipo de esquema de insulina utilizado con respecto a nivel de hiperglucemia para su inicio, el primero de ellos pacientes a los que se iniciaba insulina con una cifra de glucosa por debajo de 200 mg/dl y el segundo grupo a aquellos pacientes que se inicio insulina con cifras de glucosa igual o mayor a 200 mg/dl. Del total de la población seleccionada en 42 de los casos se inicio insulina con umbral menor de 200 mg/dl, que correspondo al 51.9% del total de la población y el 48.1% de la población restante se aplico esquema de insulina con una glucosa umbral igual o mayor a 200 mg/dl.

La distribución de la población fue normal; La media de edad de la población en general fue de 69 años, con una mediana de 71 años, teniendo como moda 60 años, con una desviación estándar de 13.75, teniendo un rango de 59 años mínimo de 33 años y máximo de 92 años. El tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus fue 13.12 años, con una media de 12 años, moda de 1 año y una desviación estándar de 10.02 años, rango 41 años, mínimo de 1 año y máximo de 42 años. La media de diagnóstico de hipertensión arterial sistémica fue de 9.29 años con una media de 5 años con una desviación de 10.31 años rango de 0.25 a 42 años. Respecto a pacientes con insuficiencia renal crónica el tiempo de diagnóstico presento una media de 3.056 años, una desviación de 1.56 años.

La mortalidad observada en el estudio represento el 14.8% del total de la población con doce sujetos de los estudiados, contra el 85.2% del resto que fueron dados de alta, por mejoría del cuadro de ingreso, con 69 pacientes. De acuerdo con el esquema de insulina utilizado, en grupo de pacientes que iniciaron insulina con  $< 200$  mg/dl 9 de ellos murieron, el 21.4% del total de esa población y representando el 75% del total de la población que murió y 33 pacientes de los que iniciaron esquema de insulina iniciando con  $< 200$  mg/dl, el 78.6% de esa población fueron egresados por mejoría, representando el 47.8% del total de la población estudiada viva. En el segundo grupo del estudio los que iniciaron insulina con cifras de glucosa  $\geq 200$  mg/dl tres murieron representando el 7.7% del total de esa población y solo el 25% de la población estudiada muerta, y 36 pacientes fueron egresados siendo el 92.3% del total de la población que inicio insulina con cifras  $\geq 200$  mg/dl y el 52.2% del total de la población viva ( $p= 0-076$ ).

La estancia promedio, uno de los putos a evaluar en este estudio, en la población que inicio esquemas de insulina con una glucosa umbral por debajo de 200 mg/dl una media de 9.64 días, con una desviación de 6.84 días y la población que inicio insulina con una glucosa umbral  $\geq 200$  mg/dl presentaron una media de estancia de 6.84 días con una desviación de 4.76. Calculando una probabilidad de riesgo de morir usando un esquema de insulina con glucosas umbrales  $< 200$  mg/dl de 2.78 veces mayor que si utiliza un umbral de glucosa  $\geq$  a 200 mg/dl ( $P=0.035$ ).

Por último, la variabilidad glucémica que presentaron los pacientes fue evaluada del día 1 de su internamiento hasta el día 16, encontrando una mayor variabilidad en aquellos pacientes que iniciaron esquemas de insulina con un umbral de glucosa por debajo de 200 mg/dl, con una media de variabilidad de 3.86 contra una media de 1.92 en aquellos pacientes a los cuales se inicio esquemas de insulina con umbrales de glucosa  $\geq 200$  mg/dl ( $p=<0.001$ ), lo que hace evidente la mayor predisposición a presentar cambios abruptos en las glucemias, hasta 3.8 veces más, en aquellos pacientes que se les inicia esquemas de insulina con umbrales por debajo a 200 mg/dl.

## V. Conclusión

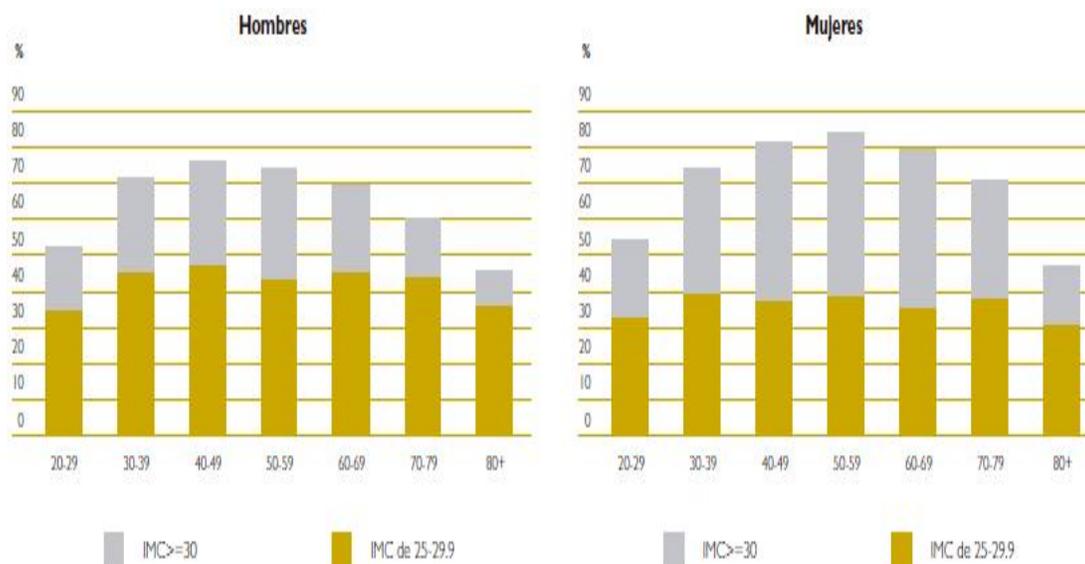
En los pacientes internados no críticos, en los servicios de medicina interna, es preferible el uso de esquemas de insulina, para el control de la hiperglucemia, con umbrales de glucosa iguales o mayores a 200 mg/dl, en este estudio evidenciamos que en aquellos pacientes en los que se inician los esquemas con glucemias <200mg/dl existe una mayor mortalidad, con un riesgo calculado de 2.8 veces mayor, ( $p= 0.076$ ); El tiempo de estancia hospitalaria también se ve beneficiado con el uso de esquemas de insulina  $\geq 200$  mg/dl, con un tiempo promedio menor de 3 días, en comparación con el grupo de inicio <200 mg/dl, ( $P=0.035$ ) y finalmente la variabilidad glucémica un fenómeno frecuente entre los pacientes internados de cualquier índole, que se relaciona directamente con la tasa de complicaciones en un internamiento, se observa con mayor amplitud entre los pacientes que iniciaron esquemas de insulina con umbrales <200 mg/dl, con una diferencia de 3.86 veces mayor en este grupo ( $p<0.001$ ).

## **VI. Discusión.**

La diabetes mellitus, un problema de salud pública en México y el mundo. Se calcula que 150 millones de personas en el mundo tienen diabetes mellitus, La Organización Mundial de Salud calcula que para el año 2025 habrá 299 974 000 personas con diabetes mellitus tipo 2 (27). En la encuesta nacional de salud en México 2006, encontramos una prevalencia de diagnóstico del 7% en promedio, con ligero predominio en las mujeres, la cual incrementa en el grupo de edad de 50 a 59 años que fue de 13.5% y en el grupo de 60 a 69 años de 19.2%. en todas ellas con discreto predominio en la población femenina, datos que son lógicos, en contexto que la obesidad/sobrepeso un problema que predispone a Diabetes mellitus, es una enfermedad que se presenta en cerca del 70% de la población mexicana entre 30 y 60 años (ENSANUT 2006). La diabetes mellitus tipo 2 representa 90 % de esos casos; en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) ocupa el segundo lugar en motivos de demanda de atención en consulta externa de medicina familiar y el primer lugar en consulta de especialidades, además de ser una de las principales causas de ingreso y egreso hospitalario Aproximadamente el 71.9% de las mujeres y el 66.7% de los hombres presentan algún grado de Obesidad/sobrepeso. La historia de la obesidad al igual que la diabetes mellitus es un problema en crecimiento, ya en 1993 (ENEC 1993) la prevalencia de la obesidad en los adultos era 21.5%, en el año 2000 (ENSA 2000) incremento al 24% y en 2006 (ENSANUT 2006) se calculo que aproximadamente el 30% de la población mayor a 30 años presentaba obesidad, con predominio en la población femenina con 34.5% y 24.2% en la población masculina Fig 6. Sin duda en espera de un reporte superior tanto de la población obesa y diabética en la ENSANUT 2011-2012, resultados que aun se encuentran pendientes.

Durante la hospitalización, la hiper e hipoglicemia deterioran la evolución y el pronóstico de pacientes diabéticos (28). La hiperglicemia de estrés en individuos sin antecedentes de diabetes en unidades de pacientes críticos es claramente deletérea (29). El control glucémico estricto ha demostrado mejorar la sobrevida y disminuir la morbimortalidad de pacientes diabéticos y no diabéticos en las unidades de cuidados críticos. Pese a lo anterior, los límites del control metabólico se encuentran en discusión, por múltiples estudios que han puesto en manifiesto las potenciales complicaciones de estos principalmente al inducir hipoglucemia, relacionados con la

Fig6. Prevalencia de sobrepeso y obesidad, según grupo de edad y sexo. México, ENSANUT 2006



gran variabilidad glucémica que estos presentan, A la fecha, no existe evidencia sólida que soporte lo mismo respecto de pacientes hospitalizados en unidades generales, no críticas (30). En las publicaciones del *American College of Endocrinology* y la *American Association of Clinical Endocrinologists* (ACE/ AACE) se han propuesto cifras de glucosa para el control óptimo del paciente diabético; <180 mg/dl en glucosas ocasionales y < 140 mg/dl en muestras preprandiales, identificando y poniendo en manifiesto que un control adecuado de glucosa reduce los días paciente en la hospitalización y el número de complicaciones que se presentan en estos pacientes (31). Sin embargo consideramos que el control óptimo del paciente en su hospitalización debe estar en concordancia con el nivel de glucosa que presentaba en las semanas previas al ingreso, teniendo en cuenta que el intentar llevar a un paciente a un nivel óptimo cuando sus niveles de glucosa previo al internamiento eran muy superiores > 200 mg/dl, es un acto que pone en riesgo al paciente para sufrir grandes cambios y aumentar la variabilidad glucémica del paciente durante el internamiento. Lo cual hemos comprobado en este estudio, en nuestra población el 100% de los casos presento niveles >180mg/dl, en una o varias ocasiones y el 51.9% de la población inicio algún tipo de esquema de insulina (deslizante) por debajo de 200 mg/dl, contra el 48.1% que lo inicio al ser igual o superar los 200 mg/dl, encontrando una mayor variabilidad glucémica en estos pacientes, hasta 3.8 veces más probable (P<0.001).

las características de nuestra población no se encuentran alejadas de las características que se presentan en otros países incluso en estados unidos, en un estudio publicado en 2007 por Diabetes care, en la revisión de 4 centros hospitalario concluyen que aproximadamente un cuarto de todos sus pacientes diabéticos hospitalizados presentan algún cuadro de hiperglucemia ( $>200\text{mg/dl}$ ) o hipoglucemia ( $<60\text{ mg/dl}$ ) (32). Este ultimo, otro punto de discusión en nuestro trabajo en donde en las mayoría de publicaciones para tomar en cuenta hipoglucemia se asigna una glucosa  $\leq 60\text{ mg/dl}$ , hemos proporcionado suficiente evidencia sobre los trabajos realizados por Gruetter en 1994, quien por medio de resonancia magnética a demostrado alteraciones en el metabolismo celular cerebral cuando la glucosa sanguínea desciende debajo de  $70.4\text{ mg/dl}$ , sin embargo en el paciente diabético donde se presentan alteraciones en la sintomatología y la respuesta fisiológica ala hipoglucemia un trabajo clásico de Philp en 2003, demostró que el Goal en diabetes para diagnostico de hipoglucemia deberá ser  $72\text{ mg/dl}$ . Por lo cual no es suficiencia iniciar medidas para prevenir complicaciones cuando se ha presentado el primer evento de glucosa registrado en  $\leq 60\text{ mg/dl}$ , como se intenta estandarizar en algunas guías practicas clínicas. Sugerimos que la estandarización, de guías practicas para la prevención de hipoglucemia a partir de  $75\text{ mg/dl}$ , como meta mínima aceptable antes de considerar hipoglucemia.

De acuerdo con nuestro estudio el inicio de esquemas de insulina con cifras glucemicas menores a  $200\text{ mg/ dl}$ , ocasiona un mayor número de complicaciones, incluso la muerte, con un riesgo de 2.8 veces más ( $P=0.035$ ), incrementa los días de estancia hospitalaria con un promedio de 3 días y aumenta la variabilidad glucemia en este grupo de pacientes. Sin embargo no queremos se entienda este punto, que estamos a favor de el descontrol glucemico en el paciente hospitalizado, estamos a favor de los nuevos esquemas de insulina que integran insulinas basales para lograr un mejor control en el paciente diabético hospitalizado o no, pero si a favor del inicio de los esquemas deslizantes de insulinas rápidas o ultrarrápidas por arriba de  $200\text{ mg/dl}$ . Sin duda se requiere de la realización de otros estudios que evalúen estas mismas características y comportamiento de la población en pacientes hospitalizados que se encuentren en tratamiento con insulinas basales con dosis ajustadas.

Sin duda las metas en el paciente critico, así llamados a los pacientes en unidades de cuidados intensivos, siempre será diferente, principalmente por la mayor posibilidad de tener un monitoreo estrecho en los pacientes, muestra de ellos los nuevos adelantos

en los famosos guardianes para llevar un control minuto a minuto de los cambios en la glucosa sistémica.

Concluyendo así que en los pacientes con controles metabólicos deficientes previos a su ingreso hospitalario, son particularmente propensos a cambios rápidos en los niveles séricos de glucosa y mayor facilidad a presentar eventos de hipoglucemia, que en nuestro hospital así como en la mayoría del mundo, la principal causa de ingreso/egreso son las patologías cardiovasculares, con las complicaciones en ellas al presentar eventos de hipoglucemia y su incremento absoluto en los índices de mortalidad y por otro lado los cambios abruptos en la glucemia y los efectos contra reguladores fisiopatológicos que llevan a una mayor variabilidad glucémica y los múltiples efectos que esto representa, como lo demuestra la memoria de glucotoxicidad.

Y como hemos mencionado antes, continua la necesidad de realizar mayor cantidad de estudios con universos mayores para poder demostrar el manejo óptimo del paciente diabético no crítico hospitalizado.

## VII. Bibliografía

1. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Research Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 352:837–853, 1998.
2. Cryer PE: *Hypoglycemia. Pathophysiology, Diagnosis and Treatment*. New York, Oxford Univ. Press, 1997.
3. Philip EC, Stephen ND and Harry S. Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 26:1902–1912, 2003.
4. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Botha JL, Burden AC, Waugh NR, Smith AW, Hill RD, Bingley PJ, Patterson CC, Qiao Z, Keen H: The British Diabetic Association Cohort Study. II. Cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med* 16:466–471, 1999.
5. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: U.K. prospective diabetes study. 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 44:1249–1258, 1995
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *NEngl J Med* 329:977–986, 1993
7. Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, Rambotti AM, Ciofetta M, Modarelli F, Di Vincenzo A, Annibale B, Lepore M, Lalli C, Sindaco P, Brunetti P, Bolli G: Relative roles of insulin and hypoglycaemia on induction of neuroendocrine responses to, symptoms of, and deterioration of cognitive function in hypoglycaemia in male and female humans. *Diabetologia* 37:797–807, 1994.
8. Bottini P, Boschetti E, Pampanelli S, Ciofetta M, Del Sindaco P, Scionti L, Brunetti P, Bolli GB: Contribution of autonomic neuropathy to reduced plasma adrenaline responses to hypoglycemia in IDDM. *Diabetes* 46:814–823, 1997.
9. Heller SR, Cryer PE: Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after one episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes* 40:223–226, 1991
10. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: U.K. prospective diabetes study. 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 44:1249–1258, 1995.
11. Campbell IW: Hypoglycaemia and type 2 diabetes: sulphonylureas. In *Hypoglycaemia and Diabetes: Clinical and Physiological Aspects*. Frier BM, Fisher BM, Eds. London, Edward Arnold, 1993, p. 387–392.
12. Saloranta C, Hershon K, Ball M, Dickinson S, Holmes D: Efficacy and safety of nateglinide in type 2 diabetic patients with modest fasting hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4171–4176, 2002.
13. Matyka K, Evans M, Lomas J, Cranston I, Macdonald I, Amiel SA: Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycemia in normal aging in healthy men. *Diabetes Care* 20:135–141, 1997.
14. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med* 2007;35:2262–2267.
15. Vriesendorp TM, van Santen S, DeVries JH, de Jonge E, Rosendaal FR, Schultz MJ, Hoekstra JB. Predisposing factors for hypoglycemia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34:96–101.
16. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32:2426–2432.

17. Turchin A, Matheny ME, Shubina M, Scanlon JV, Greenwood B, Pendergrass ML. Hypoglycemia and clinical outcomes in patients with diabetes hospitalized in the general ward. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32:1153-7.
18. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Ritterband L, Clarke W, Kovatchev BP. Prediction of severe hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2007 Jun;30:1370-3
19. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345:1359-67.
20. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, et al: Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006, 354:449-461.
21. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, Al-Shimemeri AA, Memish ZA, et al: Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2008, 36:3190-3197.
22. De La Rosa Gdel C, Donado JH, Restrepo AH, Quintero AM, González LG, et al; Grupo de Investigacion en Cuidado intensivo: GICI-HPTU: Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Crit Care* 2008, 12:R120.
23. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, German Competence Network Sepsis (SepNet) et al: Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008, 358:125-139.
24. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, et al: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009, 360:1283-1297.
25. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Melot C, Annane D, et al: A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009,35:1738-1748.
26. Suh SW, Gum ET, Hamby AM, Chan PH, Swanson RA: Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase. *J Clin Invest* 2007, 117:910-918.
27. World Health Organization. World Health Organization prevalence statistics.
28. Umpierrez GE, Palacio A, Smiley D. Sliding scale insulin use: myth or insanity?. *Am J Med* 2007; 120 (7): 563-7.
29. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (3): 978-82.
30. Magee MF. Hospital protocols for targeted glycemic control: Development, implementation, and models for cost justification. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2007; 64 (10 Suppl 6): S15-20; quiz S21-3.
31. Moghissi E, Korytkowski M, Dinardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch I, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2009; 1-17.
32. Wexler DJ, Meigs JB, Cagliero E, Nathan DM, Grant RW. Prevalence of hyper- and hypoglycemia among inpatients with diabetes: a national survey of 44 U.S. hospitals. *Diabetes Care* 2007; 30 (2): 367-9.