



**CDMX**  
CIUDAD DE MÉXICO



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA DE  
URGENCIAS**

**“HIPOGLUCEMIA COMO CAUSA DE DETERIORO NEUROLOGICO EN LA SALA DE  
URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE BALBUENA”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLINICO**

**PRESENTADO POR:  
DRA. ANDREA CRUZ IBARRA**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:  
MEDICINA DE URGENCIAS**

**DIRECTOR DE TESIS:  
DR. HÉCTOR EDUARDO SANCHEZ APARICIO**

**CIUDAD DE MÉXICO, 2018**



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.

"HIPOGLUCEMIA COMO CAUSA DE DETERIORO NEUROLOGICO EN LA SALA DE  
URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE BALBUENA"

DRA. ANDREA CRUZ IBARRA

Vo. Bo.  
Dr. Sergio Cordero Reyes

Profesor titular del curso de especialización en Medicina de Urgencias

Vo. Bo.  
Dr. Federico Lazcano Ramírez

Director de Educación e Investigación



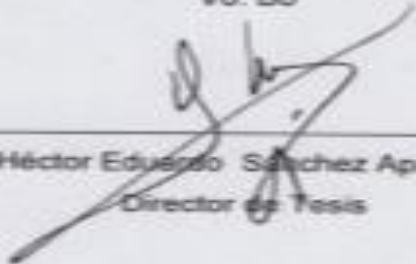
SECRETARÍA DE SALUD  
SEDESA

CIUDAD DE MÉXICO  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN  
E INVESTIGACIÓN

"HIPOGLUCEMIA COMO CAUSA DE DETERIORO NEUROLÓGICO EN LA SALA DE  
URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE BALBUENA"

Dra. Andrea Cruz Ibarra

Vo. Bo



---

Héctor Eduardo Sánchez Aparicio  
Director de Tesis

## Dedicatoria

Gracias en primer lugar a mi familia: a Mi Mamá por darme amor y cariño de una forma peculiar por siempre esperar mucho de mí y por siempre hacerme creer que puedo hacerlo. A mi papá por despertarse conmigo cada mañana y llevarme a realizar mis sueños se que nunca fue fácil pero siempre suspiste sacarnos adelante y mostrarme mucho más de lo que pensaba. A mi hermana Brenda por ser mandona y no dejarme nunca cuando mas lo necesito por llevarme por buen camino cuando suelo perderme , a mi hermano Paco por siempre creer en mí y obligarme a sentarme a terminar esta tesis muchas gracias sin ustedes no lo hubiera logrado .

A mi tía Rocio por ser como otra madre para mí y siempre confiar y verme con la seguridad de ser algo más

A mi abuela Juana por siempre darme amor cariño y consejos y demostrar que siempre sera una guerrera.

A mi abuela Martha que me cuida desde el cielo y siempre estara presente en esta piel morena y ojos negros.

A mi orden querida a Anaid por ser mi entrañable compañera, Monse por ser mi complice a Juan por ser mi confidente a César por ser mi consejero , a Karelia por ser mi inspiración a Paola por ser mi fuerza a Paki por ser mi cariño a Patricia por ser mi alegría.

A Niel por ser diablo confidente, maestra y amiga a Chivis por ser amante de estos lugares tanto como yo por acompañarme por toda la travesía y que espero poder encontrate pronto algun día.

A mis hermanas Nancy, Flor, Eri ,Almis y Lupita por secar mis lágrimas , compartir los buenos y malos momentos les juro que sin ustedes yo no estaria aquí asi que este logro vale más por ustedes.

A mis maestros Dr. Kalid que no solo fuiste eso si no un amigo para toda la vida , a Dr. Abraham y Dr. Christian por ser hacerme lo que soy ahora muchas gracias.

Y a todas las demás personas que han entrado en mi vida y formaran parte de mí en mis lagrimas, risas, logros y por hacerme ver el mundo diferente, verme diferente y hacerme diferente muchas gracias por siempre...

## **Resumen**

### **“HIPOGLUCEMIA COMO CAUSA DE DETERIORO NEUROLOGICO EN LA SALA DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE BALBUENA”**

**Objetivo:** Determinar la frecuencia en la que hipoglucemia se presenta con alteraciones del estado neurológico

**Material y métodos:** Se realiza estudio clínico de tipo observacional, longitudinal, retrospectivo con un universo finito de casos consecutivos mediante censo del hospital. Se incluyeron a pacientes diabéticos que ingresan al servicio de urgencias del Hospital General Balbuena, de ambos sexos con el diagnóstico de Hipoglucemia dentro del periodo comprendido del 01 de enero de 2016 al 31 de diciembre 2017.

**Resultados:** Se estudio en una población de 83 pacientes con historia de Diabetes Mellitus que acudieron al Hospital General de Balbuena con ingreso por hipoglucemia. El sexo más afectado fue el masculino en (57%) y 36 mujeres 43%. El rango de edad de 32 a 90 años. De los cuales ingresaron con una medición de glucosa capilar con rango de 10 a 65 mg/dl; promedio de 39.67 mg/d. Los cuales se reflejaron con una Escala de Coma de Glasgow (ECG) con rango de 14 a 3 puntos y promedio de 9. De estos 58 ameritaron hospitalización y 25 continuaron en el área de urgencias, la causa más frecuente fue la enfermedad renal crónica y 20 sufrieron alguna complicación.

#### **Conclusión.**

Los pacientes ingresados al Hospital General Balbuena presentan características similares a lo reportados por la ADA siendo los pacientes con enfermedad renal lo que presentaron de forma más frecuente este padecimiento

**Palabras clave:** Hipoglucemia, enfermedad renal, Diabetes Mellitus, glibenclamida

## **INDICE**

1. INTRODUCCION
2. MATERIAL Y METODOS
3. RESULTADOS
4. DISCUSIÓN
5. CONCLUSIONES
6. RECOMENDACIONES
7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

## 1. Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) es un problema de salud pública importante con gran impacto socioeconómico la cual tiene alto grado de complicaciones, de prevalencia y por su elevada tasa de mortalidad. La prevalencia de la DM es cada vez mayor; las previsiones de la OMS para el año 2030 son de 366 millones de diabéticos en todo el mundo.

Es una de las complicaciones agudas más frecuentes y potencialmente mortales en los pacientes con DM. La hipoglucemia puede ser grave y resultar en confusión, coma o incautación, que requieren la asistencia de otros individuos. El riesgo significativo de hipoglucemia a menudo aparece con metas glicémicas menos estrictas. La frecuencia y severidad de Hipoglucemia afectan negativamente a la calidad de vida y promueven Temor a hipoglucemia en el futuro. Este miedo se asocia con reducción del autocuidado y mal control de la glucosa. Como tal, es importante para prevenir, reconocer y tratar episodios hipoglucémicos secundaria al uso de secretagogos de insulina o insulina. La prevalencia de la DM es cada vez mayor; las previsiones de la OMS para el año 2030 son de 366 millones de diabéticos en todo el mundo. En México los datos de la Encuesta Nacional de Salud 2012, (ESANUT) identifican 6.4 millones de adultos mexicanos con diabetes, es decir 9.2% de los adultos en México. Se estima que para el año 2035, alrededor de 592 millones de personas - una de cada diez - vivirá con diabetes. Otros 316 millones de personas actualmente corren riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y se espera que esta cifra aumente de seguir con los patrones demográficos actuales. México ocupa el 6to. lugar mundial en número de personas con diabetes y la mitad de las muertes atribuibles a la diabetes ocurre en personas menores de 60 años. La diabetes es una enfermedad crónica de causas múltiples. En su etapa inicial no produce síntomas y cuando se detecta tardíamente y no se trata adecuadamente ocasiona complicaciones



de salud graves como infarto del corazón, ceguera, falla renal, amputación de las extremidades inferiores y muerte prematura. Se ha estimado que la esperanza de vida de individuos con diabetes se reduce entre 5 y 10 años. En México, la edad promedio de las personas que murieron por diabetes en 2010 fue de 66.7 años, lo que sugiere una reducción de 10 años. Durante las últimas décadas el número de personas que padecen diabetes en México se ha incrementado y actualmente es la segunda causa de muerte en el país. Los datos de la ENSANUT 2012 identifican a 6.4 millones de adultos mexicanos con diagnóstico de diabetes, es decir, 9.17% de los adultos en México. El total de adultos con diabetes podría ser mayor por el porcentaje de los diabéticos que no conocen su condición.<sup>24</sup> Para 2012 se estima en más de 4 524 millones de dólares lo requerido para el manejo de la diabetes de los pacientes que reportan estar acudiendo a atención, 15% más en relación con la cifra estimada para 2011. Para contextualizar esta cifra, este monto es superior a los 3 790 millones de recursos asignados al Seguro Popular en 2010.

En México se reporta una tasa de 61.2 episodios de hipoglucemia los episodios de hipoglucemia por cada 100 pacientes al año en control glucémico intensivo, en comparación con una tasa de 18.7 episodios en pacientes en tratamiento convencional. En Estados Unidos entre 1993 y 2005, 380,000 visitas a servicios de urgencias se debieron a episodios de hipoglucemia. De esos pacientes 25% requirió hospitalización, en 72% se estableció el diagnóstico primario de hipoglucemia y 44% ocurrieron en pacientes mayores a 65 años de edad.

Una de las complicaciones más comunes del tratamiento la DM es la hipoglucemia cuyos síntomas varían desde leves a severos, que requiere de hospitalización. Los episodios de hipoglucemia son un factor limitante importante lograr objetivos de tratamiento en pacientes con diabetes y se asocia con un aumento de la tasa de mortalidad y un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes con Diabetes. La incidencia de hipoglucemia grave en pacientes con DM tipo 2 depende de factores como el tratamiento utilizado y el grupo de edad de los pacientes. La frecuencia de hipoglucemia hipoglucemia severa en la diabetes ha sido descrita en varios estudios. La mayoría de los estudios han adoptado la definición de hipoglucemia severa del como aquella que requiere asistencia para su tratamiento. En el DCCT la hipoglucemia severa ocurrió por lo menos una vez en el año en 10-30% de pacientes con diabetes tipo 1. El riesgo de hipoglucemia severa en la diabetes tipo 2 es menor que en la diabetes tipo 1, incrementando el riesgo en la medida que el paciente requiera insulina. En el United Kingdom Prospec (UKPDS) durante seis años de seguimiento se reportó hipoglucemia severa en el 2,4% de los pacientes tratados con metformina, 3,3% de los tratados con una sulfonilurea y el 11,2% de los pacientes tratados con insulina. Los pacientes de 60 años o más con DM2 tienen mayor prevalencia de hipoglucemia que los pacientes más jóvenes. Tras el seguimiento por 41 semanas de 344 diabéticos estables en tratamiento con insulina con edad promedio de 65.5 años se registró por lo menos un episodio de hipoglucemia en 51.2% de ellos, para un total de 1,662 episodios durante el seguimiento, con una media de seis episodios por año por paciente. Cerca de 80% de los episodios fueron sintomáticos y 3.4% fueron severos

Se definirá como hipoglucemia en un paciente diabético como una concentración de glucosa menor o igual a 70 mg/ dl , presentar sintomatología neuroglucopenica y la recuperación posterior a la administración de carbohidratos de acuerdo a las recomendaciones de Asociación Americana de Diabetes recomienda la siguiente clasificación : 1) La hipoglucemia severa es un evento que requiere la ayuda de otra persona para administrar activamente carbohidratos, glucagón o tomar otras acciones correctivas. 2) Hipoglucemia sintomática documentada. La hipoglucemia sintomática documentada es un evento durante el cual los síntomas típicos de la hipoglucemia se acompañan de una concentración de glucosa plasmática medida  $<70 \text{ mg / dL}$  ( $<3.9 \text{ mmol / L}$ .) Hipoglucemia asintomática. La hipoglucemia asintomática es un evento no acompañado de síntomas típicos de hipoglucemia, pero con una concentración de glucosa en plasma medida  $< 70 \text{ mg / dL}$  ( $< 3.9 \text{ mmol / L}$ ).4) Probable hipoglucemia sintomática. La hipoglucemia sintomática probable es un acontecimiento durante el cual los síntomas típicos de la hipoglucemia no van acompañados de una determinación de la glucosa plasmática, pero que probablemente fue causada por una concentración de glucosa en plasma  $<70 \text{ mg / dL}$  ( $<3.9 \text{ mmol / L}$ ). 5) Pseudo-hipoglucemia. La pseudo-hipoglucemia es un evento durante el cual la persona con diabetes presenta cualquiera de los síntomas típicos de la hipoglucemia con una concentración de glucosa plasmática medida  $>70 \text{ mg / dL}$  ( $>3.9 \text{ mmol / L}$ ) pero aproximándose a ese nivel. La glucosa es un sustrato importante para los procesos metabólicos que generan energía para la homeostasis. Es el principal combustible utilizado por el cerebro y como tal, múltiples mecanismos mantienen las concentraciones de glucosa o, alternativamente, facilitan procesos como la lipólisis que generan combustibles alternativos que pueden ser utilizados para el metabolismo cerebral. Se ha demostrado

que la activación de estos mecanismos se producen en los umbrales glucémicos que son más altos que aquellos en los que se produce deterioro cognitivo.

La glucosa plasmática se deriva de la absorción intestinal de carbohidratos de la dieta o de la producción endógena de glucosa por glicogenólisis o gluconeogénesis. La glucosa es transportada al compartimento celular por diferentes transportadores de glucosa. Entra en un gradiente de concentración a través de membranas plasmáticas celulares de miocitos, adipocitos ya través de la barrera hematoencefálica por GLUT-1; Y en hepatocitos y células pancreáticas  $\beta$  por GLUT-2. Los miocitos y los adipocitos también expresan GLUT-4 en su citoplasma, que se transloca a la membrana celular en respuesta a la insulina. Una vez que la glucosa entra en la célula, se fosforila con una hexoquinasa (glucoquinasa en hepatocitos y células  $\beta$ ) y luego se almacena como glucógeno o se metaboliza a través de la glucólisis. Ya que la salida de glucosa del espacio extracelular es continua (el consumo de glucosa en el adulto en estado basal es de aproximadamente 10 g/h), y el contenido de glucosa en este espacio es de entre 15 y 20 g, se requiere de una constante entrada de glucosa para mantener un nivel que permita el adecuado funcionamiento cerebral.

La glucólisis es la conversión de glucosa-6-fosfato en piruvato y la generación de trifosfato de adenosina (ATP). El piruvato que se produce puede reducirse a lactato en condiciones anaerobias o puede ser oxidado a través del ciclo de ácido tricarboxílico (Krebs), dando como resultado mayores cantidades de ATP.

La gluconeogénesis es la conversión de piruvato derivado de precursores incluyendo lactato y aminoácidos (especialmente alanina y glutamina) a glucosa. La mayoría de los tejidos expresan las enzimas necesarias para la glucogenólisis (fosforilasa) y la gluconeogénesis (incluyendo las enzimas gluconeogénicas críticas piruvato carboxilasa,

fosfoenolpiruvato carboxianasa y fructosa-1,6-bisfosfatasa), pero sólo el hígado y los riñones expresan la enzima necesaria para la liberación de glucosa. En la circulación (glucosa-6-fosfatasa) para contribuir a la acumulación de glucosa sistémica. El hígado es la principal fuente de producción endógena neta de glucosa.

La insulina, el glucagón y la epinefrina regulan las tasas de transcripción de las enzimas clave y los pasos reguladores involucrados en la producción de glucosa endógena (gluconeogénesis y síntesis de glucógeno) y la utilización de glucosa (glucólisis y glicogenólisis). La insulina, que es secretada por las células  $\beta$  pancreáticas en respuesta a aumentos en los niveles de glucosa en plasma, suprime la producción de glucosa y aumenta la utilización de glucosa por tejidos sensibles tales como músculo, grasa e hígado. El glucagón, estimulado por bajos niveles de glucosa en plasma, aumenta la producción de glucosa hepática principalmente estimulando la glucogenólisis. La epinefrina aumenta la producción de glucosa directamente movilizandolos precursores gluconeogénicos como la alanina y el lactato del músculo y el glicerol de la grasa. También disminuye el aclaramiento de la glucosa por los tejidos sensibles a la insulina y limita la secreción de insulina.

Cuando los niveles de glucosa en sangre bajan (70 mg / dL o 3,9 mmol / L), se desencadenan respuestas múltiples, y hay un restablecimiento de la euglucemia. Se ha estudiado en modelos in vivo posterior a 15 minutos produce daño neuronal.

**DAÑO NEURONAL :** El papel del glutamato y del aspartato en el daño hipoglucémico ha sido objeto de estudio de varios grupos y ha quedado establecido el papel preponderante de la excitotoxicidad en el daño producido por la disminución de los niveles de glucosa. Hasta la fecha se sabe por estudios de microdialisis que estos aminoácidos excitadores son liberados desde que se inicia el periodo isoelectrico. En estos experimentos se observó que la cantidad de aspartato liberado es mayor que la de glutamato y esto se

debe a que el glutamato es utilizado como sustrato metabólico en esta condición, y por tanto su disponibilidad como transmisor se ve limitada favoreciéndose la vesiculación y la liberación del aspartato. La acumulación de los aminoácidos excitadores en el espacio sináptico puede deberse básicamente a dos eventos: que su liberación esté aumentada o que los sistemas de captura estén comprometidos. Ambas posibilidades son factibles, pues al colapsarse el gradiente electroquímico, la membrana presináptica se despolariza y se activan los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes de voltaje incrementándose la concentración intracelular de este ion. El aumento de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular favorece la liberación por exocitosis de neurotransmisor. Por otra parte, si el estado energético no es el óptimo por la ausencia de glucosa, se altera el proceso de captura que es dependiente de energía. Todavía no se ha establecido cual de estos eventos es más importante en la hipoglucemia. Experimentos *in vitro* sugieren la disfunción de los transportadores de glutamato/aspartato ya que si se restablece la concentración de glucosa después de un periodo de privación, el glutamato extracelular vuelve a sus niveles normales siendo este proceso dependiente de Na. Al parecer los sistemas de captura no funcionan adecuadamente en condiciones de hipoglucemia debido a la deficiencia energética. La acumulación de aminoácidos excitadores en el espacio sináptico, debido al bloqueo de sus transportadores, en sí no es suficiente para provocar muerte neuronal. Se ha demostrado que la acumulación *in vivo* de estos aminoácidos, después de la administración de un inhibidor de la captura de glutamato, no causa daño en condiciones normales, pero sí cuando el metabolismo energético está inhibido. Estos trabajos apuntan a que el estado energético celular es fundamental en el desarrollo de la lesión excitotóxica por lo que mas adelante se discutirá su papel en el daño hipoglucémico. Otra evidencia que apoya a la excitotoxicidad como el mecanismo de daño subsecuente a la hipoglucemia, es la observación de que la muerte neuronal en el

estriado inducida en condiciones de hipoglucemia, se previene cuando se eliminan las vías glutamatérgicas cortico–estriales. Esto sugiere que la liberación de glutamato por las terminales glutamatérgicas es necesaria para que se produzca la lesión hipoglucémica. Por otra parte, la administración de antagonistas de los receptores NMDA previene la muerte neuronal aún cuando éstos se administren después del periodo isoelectrico. Este efecto no está relacionado con la inducción de hipotermia descrita para algunos antagonistas de estos receptores. Estos resultados también han sido obtenidos en experimentos *in vitro*, donde se ha demostrado que diversos antagonistas glutamatérgicos previenen el daño de manera dosis dependiente en condiciones de privación de glucosa. Los receptores no–NMDA posiblemente también intervienen en el desarrollo del daño pues el tratamiento con sus antagonistas reduce el área lesionada, aunque en menor proporción. Su participación quizás está relacionada con la despolarización necesaria para activar los receptores NMDA. Estas evidencias sin duda son contundentes para sugerir que el glutamato y la activación de sus receptores juega un papel importante y temprano en el desarrollo del daño hipoglucémico.

Dado que entre los receptores a glutamato los del tipo NMDA son los mayormente permeables a  $Ca^{2+}$ , éstos son los que juegan un papel más importante en la muerte neuronal excitotóxica. En condiciones normales, la concentración intracelular de  $Ca^{2+}$  está finamente regulada; es decir, existen incrementos transitorios de su concentración, pero rápidamente ésta regresa a su nivel basal. Los mecanismos responsables de esta regulación incluyen proteínas citoplasmáticas con varios sitios de unión a  $Ca^{2+}$  (ej. calsecuestrina), bombas de  $Ca^{2+}$  situadas en la membrana plasmática; que lo destruyen de manera dependiente de ATP, así como la captura o secuestro de este ión en algunos organelos intracelulares (retículo endoplásmico y mitocondria). Cuando se pierde la homeostasis de  $Ca^{2+}$  intracelular debido a la falla en sus sistemas

de extrusión o almacenamiento ocurre muerte neuronal. La activación dependiente de  $\text{Ca}^{2+}$  de proteasas, endonucleasas, fosfolipasas y de la óxido nítrico sintasa contribuirá al daño neuronal.

La concentración de ATP se mantiene constante incluso durante la hipoglucemia moderada, y no es sino hasta que se presenta el estado de coma acompañado de los primeros cambios en las concentraciones iónicas (entrada de  $\text{K}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ ), que los niveles de ATP disminuyen en un 40%. Éstos disminuyen progresivamente conforme avanza el estado de coma, sugiriendo que éste se acompaña de una deficiencia de sustratos metabólicos tal, que ocasiona un déficit energético severo en el tejido cerebral<sup>32</sup>. La concentración de ATP ha sido medida también en estudios in vitro durante la privación de glucosa, y se ha observado una disminución importante no sólo de ATP sino de fosfocreatina. La disminución de los niveles energéticos compromete el funcionamiento de la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , impidiendo que la célula se repolarice y que los mecanismos de amortiguamiento de  $\text{Ca}^{2+}$  funcionen adecuadamente. Así, se genera una sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$  en la mitocondria, la cual pierde su polaridad y su capacidad de producir ATP. Se ha observado que los niveles de ATP se mantienen disminuidos en el cerebro incluso 3 h después del restablecimiento de glucosa, subsecuente al coma hipoglucémico.

La apoptosis es un tipo de muerte ordenado dependiente de energía, en el cual la integridad de la membrana plasmática se conserva evitando una respuesta inflamatoria. Hay activación de proteasas específicas ya sea de caspasas o de calpains que hidrolizan distintos sustratos. Además, existen otras proteínas involucradas en las cascadas de muerte apoptótica, así como en su regulación; la familia de Bcl-2, la familia de los AIF y la de las proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAP), entre otras<sup>46</sup>. Las caspasas se clasifican en iniciadoras y ejecutoras, las más estudiadas son la caspasa 9 que es iniciadora y la caspasa 3 que es ejecutora. La caspasa 9 que forma parte de un



complejo proteico constituido por la asociación del citocromo C, dATP, el AIF-1 y la procaspasa 9, que al unirse se auto-activa y así puede activar a la procaspasa 3. Durante el coma hipoglucémico no hay ATP para formar dicho complejo, pero después, es decir, después de la administración de glucosa los niveles de ATP se recuperan y se activa la caspasa 9. La actividad de la caspasa 3 ocurre hasta 3 h después de iniciado el periodo de recuperación. En cambio la liberación del citocromo C ocurre a los 30 min de iniciado el periodo isoelectrico, y la translocación al núcleo del AIF ocurre 30 min después de iniciada la recuperación. En este modelo in vivo también se ha observado la activación de la calpaina, la cual es miembro de una familia de proteasas que se cree están involucradas en la activación de algunas caspasas y por tanto en la muerte apoptótica.

Por otro lado, el aumento del zinc extracelular liberado por vesículas presinápticas en hipoglucemia, induce la actividad de la NADPH oxidasa neuronal y contribuye así al daño neuronal. Nuevos estudios destacan que la cascada de eventos iniciados por hipoglucemia no se detiene con la corrección de glucosa. En 2007 comprobaron que el aumento en la producción de superóxido por la NADPH no se da durante la hipoglucemia, sino en el periodo de reposición de glucosa, y también, que la activación (PARP-1), enzima responsable de daño al ácido desoxirribonucleico, se encuentra sólo después de la reposición de glucosa.<sup>13</sup> Estas respuestas son mayores cuanto más se eleve la glucemia después del periodo de hipoglucemia. Por lo tanto, se propone que una elevación gradual de la glucosa durante la primera hora después de la hipoglucemia se asocia a menos estrés oxidativo que con la reposición rápida de glucosa que lleve a niveles de hiperglucemia. La diferencia entre el daño oxidativo por isquemia-reperusión y el daño oxidativo por hipoglucemia-reposición de glucosa radica en que el primero se

debe a reintroducción de oxígeno al tejido dañado y en el segundo, la tensión de oxígeno se mantiene, por lo que el responsable de la producción de radicales libres de oxígeno es la glucosa.

El cerebro tiene la capacidad de adaptarse a la disminución del suministro de glucosa; sin embargo, ésta es limitada. La adaptación del cerebro ocurre básicamente por dos eventos: el aumento en el flujo sanguíneo cerebral y el uso de reservorios de sustratos alternativos a la glucosa.

Un aumento del flujo sanguíneo durante la hipoglucemia ha sido demostrado por varios grupos, pero aún se encuentra en discusión el mecanismo por el cual que éste ocurre. Existen estudios que apoyan la participación del óxido nítrico como factor relajante de las células endoteliales en condiciones de hipoglucemia, pero esto ha sido puesto en duda por otros autores.

Al parecer el metabolismo energético en la hipoglucemia sólo se altera en condiciones muy severas o muy prolongadas, pues el consumo de  $O_2$  se mantiene durante la hipoglucemia lo que sugiere que otros sustratos están siendo utilizados para obtener energía. La cantidad de glucógeno en las neuronas es limitada y clásicamente se piensa que éste se agota en los primeros 5 minutos del periodo isoelectrico<sup>23</sup>. Estudios recientes sugieren que el glucógeno puede ser utilizado como sustrato metabólico por periodos de tiempo más extensos cuando el aporte de glucosa cerebral es inadecuado<sup>29</sup>, o cuando se presentan episodios repetidos de hipoglucemia. Los aminoácidos constituyen también un sustrato endógeno que se agota rápidamente<sup>11</sup> ya que se pueden incorporar al ciclo de Krebs alterando su concentración tisular durante la hipoglucemia tanto in vivo como in vitro<sup>13,30</sup>. Otros sustratos que se utilizan son los fosfolípidos, lo que conduce a un aumento en la concentración de ácidos grasos libres, entre ellos el ácido araquidónico cuyo metabolismo genera radicales libres, los cuales son tóxicos para la célula<sup>31</sup>. La

lipólisis es un proceso dependiente de  $Ca^{2+}$ , y el aumento de este ion promueve el metabolismo de los fosfolípidos lo que puede alterar las propiedades de la membrana plasmática, y por lo tanto las de las proteínas que están embebidas en ella.

En respuesta a la hipoglucemia, la insulina la secreción del páncreas disminuirá primero como respuesta inicial. A continuación, el páncreas aumentará la producción de glucagón como mecanismo de contra-regulación posterior a ello el hígado detecta entonces la disminución de la insulina y un aumento del glucagón y responde aumentando tanto la glucogenolisis y la gluconeogénesis. Las glándulas suprarrenales producen epinefrina la cual actúa sobre el músculo, la grasa y el riñón para disminuir el aclaramiento de la glucosa. Si el glucagón es deficiente, esta respuesta de epinefrina es particularmente importante. Las glándulas suprarrenales, junto con Sistema Nervioso Periférico que detecta la hipoglucemia, y luego mediar respuesta autonómica mediante receptores de acetilcolina produciendo hambre y diaforesis, mientras que la norepinefrina desencadena la excitación con temblores y palpitations. Como respuestas secundarias, el cortisol y la hormona del crecimiento también se liberan, pero estos son menos críticos en términos de respuestas adaptativas a la hipoglucemia.. En modelos experimentales, la hipoglucemia produce aumento de los niveles de catecolaminas y marcadores inflamatorios, activación plaquetaria y disfunción endotelial. En sujetos con DM causa un aumento en la adhesión de los monocitos plaquetarios y marcadores de activación plaquetaria (P-selectina) e inflamación (monocito CD-40, IL-6). en, la hipoglucemia leve también da lugar a aumentos en los vasos aterogénicos y moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1, E-selectina). Otros estudios han demostrado un aumento agudo de los leucocitos y la movilización y factores de coagulación debido a la hipoglucemia aguda, en algunos de los procesos protrombóticos y los efectos inflamatorios de la hipoglucemia aguda pueden ser disminuidos por el bloqueo beta, lo

que sugiere que los cambios son inducidos por la activación simpato-adrenal y puede no ocurrir en aquellos con contra-regulación deteriorada . Como ya se ha mencionado, la hipoglucemia grave ocurre con los niveles de glucosa en sangre disminuyen por debajo de 50-40 mg / dl. Cuando glucosa serica cae más allá de 20 mg / dl, daño cerebral irreversible puede ocurrir en regiones vulnerables del cerebro. Según estudios histológicos , coma hipoglucémico en humanos induce daño neuronal en la corteza, particularmente la corteza insular, el hipocampo, el caudado y el putamen .Los cambios en el cerebro humano después de hipoglucemia profunda (glucosa <2,5 mmol / l) asociados con la diabetes, tomografía computarizada y resonancia magnética (MRI), y reportó lesiones en la corteza, específicamente en parietal-occipito corticales caliciformes e insulares, sustancia negra, hipocampo y ganglios basales. Otro estudio que utilizó la RM informó de atrofia cortical en el 45% de los pacientes diabéticos de tipo 1 con antecedentes de hipoglucemia severa recurrente mientras que no se encontraron cambios en los pacientes sin hipoglucemia grave repetitiva La atrofia atrial estaba presente en todos los lóbulos cerebrales, en los lóbulos occipital y parietal en un paciente. Recientes estudios con RMN han reportado lesiones en la corteza (temporal, parietal y lóbulos occipitales), insula, hipocampo, putamen y núcleo caudado, en individuos diabéticos gravemente hipoglucémicos . Lesiones en la sustancia blanca también se identificaron en algunos pacientes. Un estudio reciente informó de los efectos a largo plazo de la hipoglicemia en la estructura cerebral en un paciente diabético tipo 1, con múltiples episodios de hipoglucemia grave a lo largo de la vida se observa un volumen reducido de materia gris en el hipocampo, tálamo y pallidum en comparación con los controles se observó previamente.

Las manifestaciones clínicas de la hipoglucemia son inespecíficas y los síntomas no pueden definirse por los niveles de glucosa en plasma. Sin embargo, los signos y síntomas se pueden dividir en los efectos causados por los síntomas y signos adrenérgicos, y los resultantes de la neuroglucopenia. La activación simpaticorrenal produce temblores, sudoración, hambre, ansiedad y palpitaciones. Sin embargo, estos síntomas se pueden encontrar en muchos otros estados médicos agudos (por ejemplo, síndromes coronarios agudos [SCA] y shock). El sistema nervioso central se basa principalmente en la glucosa como el sustrato principal para la función normal. El cerebro tarda varios días en pasar a usar las cetonas como la principal fuente de combustible en el hambre prolongada. Los síntomas neuroglucopénicos son proteicos e incluyen el deterioro del juicio, visión borrosa, diplopía, dificultad para hablar, incoordinación, ataxia, déficit neurológico focal, dolores de cabeza, comportamiento atípico como resultado de la pérdida de inhibiciones normales, agresividad, confusión, somnolencia, convulsiones y coma. Los episodios prolongados de hipoglucemia grave pueden dar lugar a un daño cerebral irreversible e incluso a la muerte, mientras que la respuesta adrenérgica a la hipoglucemia es una complicación importante de la diabetes donde el tratamiento se asocia con un mayor número de hospitalizaciones y aumento en la mortalidad por todas las causas a largo plazo, los efectos neurológicos adversos y la disminución de la calidad de vida. Hipoglucemia en pacientes hospitalizados con diabetes es muy común.

En una encuesta nacional de 44 hospitales de los Estados Unidos, 12% -18% de los pacientes con diabetes tenían un solo valor de glucosa  $\leq 60$  mg / dL durante el ingreso, mientras que el 3% -5% de los pacientes experimentaron hipoglucemia severa ( $40$  mg / dl) Según la Auditoría Nacional de Diabetes en el Reino Unido de 2012, el 22% de los pacientes hospitalizados con diabetes experimentaron al menos un episodio de

hipoglucemia (72 mg / dL), el 11% experimentó al menos un episodio grave en(54 mg / dL), y el 2% -3% tuvo al menos un episodio de hipoglucemia que. El impacto de la hipoglucemia entre los pacientes con diabetes no es bien conocida. Aunque la mayoría de los médicos del departamento de urgencias (DE) pasan mucho tiempo manejando la hiperglucemia, las consecuencias fatales de la hipoglucemia no puede pasarse por alto. La estimación costo de una visita al SU y ingreso hospitalario secundario a hipoglucemia es más de \$ 1300 y \$ 17 000, respectivamente. En casos de hipoglucemia grave, la dextrosa y el glucagón tienen un rol esencial. La dextrosa 50% es la droga de elección para el manejo. Otras formulaciones tales como D10W y D5W también pueden ser utilizadas para el tratamiento inicial; sin embargo, el volumen a administrar es mayor y tardará más en infundirse. En la práctica, una dosis típica para adultos es de 25 g. En la práctica clínica, una dosis de 25-g de dextrosa parece aumentar de glucosa en sangre durante aproximadamente 30 a 60 minutos, pero puede depender del grado de hipoglucemia y de otros trastornos específicos del paciente.

El glucagón es el agente preferido cuando no hay un acceso intravascular (IV) y se administra 1 mg intramuscular (IM) .Sin embargo, el inicio de la acción se retrasa por aproximadamente 15 minutos haciendo el glucagón la opción menos adecuada. A pesar del manejo inicial rutinario, algunos pacientes son propensos a desarrollar episodios hipoglucémicos adicionales, un evento que puede ser pasado de forma inadvertida en el area de urgencias. La hipoglucemia prolongada puede aumentar la muerte celular neuronal posiblemente conduce a empeorar los resultados.

Varios estudios retrospectivos han identificado posibles características del paciente asociada a episodios de hipoglucemia grave. como los pacientes ancianos son la población más vulnerable para este fenómeno, quizás debido al empeoramiento de la función renal que conduce a la incapacidad para eliminar medicamentos y las

interacciones medicamentosas. Los medicamentos como la insulina y las sulfonilureas son frecuentemente vinculados a la incidencia de hipoglucemia. La duración de la DM ha sido identificada como un factor de riesgo importante y para jugar un papel en la resistencia a la insulina y mayores requerimientos de medicación. Características del paciente no modificables, como el sexo, sexo femenino y la raza, donde los afroamericanos y los hispanos parecen ser más susceptibles a la hipoglucemia, han sido identificados como factores de riesgo para la hipoglucemia.

Aparte de los daños neurológicos agudos que pueden suceder en casos de hipoglucemia grave, los episodios de hipoglucemia repetidos se asocian a otros efectos neurológicos a largo plazo: afectan a los mecanismos de contrarregulación ante episodios de hipoglucemia subsiguientes, aumentando el riesgo de hipoglucemias graves. La hipoglucemia es una verdadera emergencia médica que requiere un pronto reconocimiento y tratamiento para prevenir daños orgánicos y cerebrales donde el espectro de los síntomas depende de la duración y la gravedad de la hipoglucemia y variación de la activación autonómica a los cambios de comportamiento de la función cognitiva alterada a convulsiones o coma. Las complicaciones a corto y largo plazo incluyen daño neurológico, trauma, eventos cardiovasculares y la muerte en los casos de hipoglucemia grave sin tratamiento la hipoglucemia puede causar un impacto económico carga personal, por lo que la identificación y puede tener impacto en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes, la satisfacción del tratamiento y el costo de la administración diabética. Mortalidad y desenlaces hospitalarios : en un estudio de cohorte retrospectiva realizado por Turchin, et al., en una población de diabéticos con edad promedio de 63 años, se observó que 7.7% de los 2,582 pacientes incluidos presentaron hipoglucemia durante su hospitalización. En el análisis

multivariado, cada día con hipoglucemia se asociaba con un incremento en el riesgo de muerte intrahospitalaria (razón de momios [OR] 1.85 P = 0.009) y en el riesgo de muerte a un año del egreso (OR 1.66 P = 0.0003), además de que cada día con hipoglucemia incrementaba en 2.5 días la estancia hospitalaria (P < 0.0001).<sup>28</sup> Sin embargo, la hipoglucemia es frecuente en los pacientes ancianos aun sin diabetes mellitus. En un estudio de casos y controles que incluyó 5,404 pacientes mayores de 70 años hospitalizados, 5.2% presentaron hipoglucemia. La mortalidad intrahospitalaria a tres meses del egreso fue mayor en los pacientes con hipoglucemia (P < 0.001). En el análisis de regresión multivariado, se evidenciaron como factores de riesgo independientes de mortalidad la presencia de sepsis (OR 6.4; IC a 95% 2.3-17.3; P < 0.001), los niveles de albúmina (OR 4.3; IC a 95% 2.9-6.5; P < 0.001), las enfermedades malignas (OR 2.6; IC a 95% 1.1-6.2; P = 0.020), el tratamiento con insulina y sulfonilureas (OR 1.9; IC a 95% 1.2- 3.2; P = 0.009), el género femenino (OR 1.7; IC a 95% 1.2-2.6; P = 0.008) y los niveles de creatinina (OR 1.3; IC a 95% 1.0-1.6; P = 0.020). Sin embargo, la hipoglucemia no resultó un factor de riesgo independiente para la mortalidad.<sup>29</sup> En un meta-análisis que evaluó 7,047 personas con DM2 provenientes de 21 estudios controlados aleatorizados que analizaban la monoterapia con glibenclamida contra la monoterapia con otros secretagogos de insulina se evaluó el papel de la hipoglucemia inducida por la glibenclamida en el desarrollo de eventos cardiovasculares y el riesgo cardiovascular. La glibenclamida se asociaba a un incremento de 52% de riesgo de presentar hipoglucemia en comparación con otros secretagogos (riesgo relativo 1.52; IC a 95% 1.21-1.92; I2 42.1%) y de 83% con otras sulfonilureas (riesgo relativo 1.83; IC a 95% 1.34-2.49; I2 43.4%). Sin embargo, no se observó asociación entre los eventos de hipoglucemia y el riesgo y la mortalidad cardiovascular.



La hipoglucemia tiene gran repercusión en la calidad de vida de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y puede tener importantes consecuencias a nivel cardiovascular y cerebral. Los estudios Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) y Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modi ed-release Control Evaluation (ADVANCE) reportan que los pacientes con antecedente de uno o más eventos de hipoglucemia severa tienen un incremento de 2 a 4 veces de la tasa de mortalidad. En el estudio ACCORD se hizo un seguimiento de 3.4 años de dos grupos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2: uno con concentraciones de hemoglobina glucosilada (HbA1C) <6%; y otro con 7 a 7.9%. El tratamiento glucémico intensivo del primer grupo se suspendió porque la mortalidad fue de 35%, en comparación con 17% en los pacientes con tratamiento convencional. Si la hipoglucemia es la única causa de alteración del estado mental, la restauración de la euglucemia por lo general conduce a la reversión de los síntomas neurológicos en cuestión de minutos. Una excepción es cuando la hipoglucemia va acompañada de una convulsión y la recuperación neurológica se retrasa por un estado postictal. Si la condición mental de un paciente permanece alterada 15 minutos después de que se corrigió la hipoglucemia, debe considerarse una causa secundaria de alteración del estado mental. En este punto, un EP debe volver a la evaluación primaria y considerar un amplio diagnóstico diferencial, incluyendo lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular, lesión cerebral anóxica, intoxicación alcohólica, intoxicación opiácea, infección del sistema nervioso central, insuficiencia hepática e insuficiencia renal. En el aparato cardiovascular existe una compleja respuesta causada por las bajas concentraciones de glucosa sérica. Se activa una respuesta inamatoria mediada por interleucina 6, interleucina 8, factor de crecimiento del endotelio vascular, proteína C reactiva y factor de necrosis tumoral alfa, lo que causa una disfunción endotelial. También hay una activación plaquetaria y de neutrofilos, y

activación del sistema fibrinolítico que dan como resultado alteraciones en la coagulación. La respuesta simpatoadrenal incrementa las concentraciones de adrenalina, lo que puede inducir arritmias y sobrecarga cardíaca. Todos estos fenómenos interdependientes culminan en aumento del riesgo de isquemia miocárdica y de enfermedad cerebrovascular.

Los pacientes con hipoglucemia causada por un mecanismo de acción corta que fue fácilmente revertida en urgencias , y sin riesgo significativo de recurrencia, se puede considerar

Requisitos mínimos para el alta hospitalaria después de un episodio hipoglucémico

- Hipoglucemia invertida completa y rápidamente sin infusión continua de dextrosa
- Observación de 4 horas sin seguimiento con medidas seriadas de glucosa en sangre en el rango normal y sin tendencia hacia abajo
- Comida completa consumida en el servicio
- Etiología de la hipoglucemia conocida y poco probable

Para provocar recurrencia (por ejemplo, insulina de acción corta)

- Hipoglucemia accidental
- Episodio hipoglucémico aislado (ningún otro episodio hipoglucémico severo reciente o episodios hipoglucémicos leves frecuentes)
- No hay comorbilidades importantes
- El paciente entiende cómo prevenir el

Episodios

- El paciente puede monitorear con precisión la glucosa en la sangre en el hogar
- El adulto responsable vigilará al paciente durante las siguientes horas
- Seguimiento con un médico de atención primaria

Un historial de episodios previos de hipoglucemia anteriores puede ser una indicación para la admisión debido a que los ajustes de la medicación probablemente serán necesarios y la hipoglucemia previa es un factor de riesgo importante para episodios repetidos. Cuando se toman en dosis masivas, incluso las preparaciones de insulina de acción corta pueden causar una hipoglucemia recidivante recurrente debido a alteraciones farmacocinéticas. La insuficiencia renal también aumenta la vida media de las preparaciones de insulina y puede causar hipoglucemia recurrente inesperada. Los pacientes con hipoglucemia que no pueden ser completamente invertidos en la DE, así como los pacientes con hipoglucemia causada por sobredosis masiva de insulina, inanición, sepsis, insuficiencia hepática e insuficiencia suprarrenal deben ser admitidos en la unidad de cuidados intensivos. El coma prolongado se asocia a veces con Síntomas neurológicos transitorios, como paresia, convulsiones y encefalopatía. Las posibles complicaciones a largo plazo de la hipoglucemia es un deterioro intelectual leve y secuelas neurológicas, como hemiparesia y disfunción pontina. Estos últimos son raros y sólo se han notificado en reporte de caso estudios.

La hipoglucemia recurrente puede afectar la capacidad del individuo para hipoglucemia subsiguiente. La contra-regulación neurohormonal ,las respuestas a la hipoglucemia pueden volverse embotadas; sin embargo, esto es potencialmente reversible . Los estudios retrospectivos han sugerido un vínculo entre hipoglucemia grave (5 episodios desde el diagnóstico) y una disminución en rendimiento intelectual. Estos cambios fueron pequeños pero, dependiendo de la ocupación de un individuo, podría ser clínicamente significativo.

Los efectos fisiológicos relacionados con la hipoglucemia, que pueden aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular, incluyen niveles de circulación más altos de marcadores inflamatorios, moléculas de adhesión vascular y marcadores de trombosis y

activación plaquetaria. La hipoglucemia inducida por insulina también se asocia con alteraciones en que puede ser importante en la generación de arritmias severas y síndrome de "muerte súbita" . Es interesante observar que en un estudio que observó particularmente alteraciones electrocardiográficas después de un solo bolo de insulina, la prolongación del intervalo QT en sujetos fue similar cuando se vuelve normoglicémico 15 minutos después de la inyección de glucagón.

La hipoglucemia severa definida como un evento que requiere la ayuda de otra persona para administrar activamente carbohidratos, glucagón o tomar otras acciones correctivas. La hipoglucemia puede producir una variedad de síntomas y efectos de los cuales los más importante es el deterioro de la función neurológica debido al suministro de glucosa al cerebro, resultando en deterioro cognitivo que puede ser leve, transitorio que puede ser revertido con nada más que suplementación oral. Por el contrario, puede conducir a complicaciones significativas (por ejemplo, convulsiones, secuelas neurológicas y coma)

Por lo que el planteamiento del problema sería: ¿ Cuántos pacientes que acuden al servicio de urgencias cursan con deterioro cognitivo causado por un evento asociado a hipoglucemia ?

Actualmente en México las complicaciones asociadas a Diabetes Mellitus son cada día más frecuentes , dentro de sus complicaciones agudas se encuentra hipoglucemia el cual dentro de su cuadro clínico puede tener cambios en el estado neurológico siendo esta etiología un diagnóstico diferencial en otras patologías cerebrales , por lo que se pretende determinar a frecuencia en las que

la hipoglucemia conlleva a una alteración del estado neurológico o que condicione un mayor tiempo de estancia en la sala de urgencias del Hospital General Balbuena.

Objetivo general : Determinar la frecuencia en la que hipoglucemia se presenta con alteraciones del estado neurológico

Objetivos específicos

- Determinar las causas subyacentes que condicionaron hipoglucemia
- Determinar el porcentaje de pacientes que cursaron con complicaciones ligadas a hipoglucemia
- Determinar el promedio de tiempo de estancia de los pacientes diagnosticados con hipoglucemia
- Determinar el porcentaje de muertes por hipoglucemia
- Determinar el género mas afectado con diagnóstico de hipoglucemia
- Determinar el grupo etario mas afectado
- Determinar la terapia hipoglucemiante mas frecuente relacionada con episodios de hipoglucemia

## 2. Material y Métodos

Se realiza estudio clínico de tipo observacional , retrospectivo con un universo finito el tipo de muestreo se determina por método aleatorio simple.

Se incluyeron a pacientes diabéticos que acuden al servicio de urgencias del Hospital General Balbuena , de ambos géneros y que fueran mayores de 18 años que acuden con deterioro neurológico y que se demuestre una determinación de glucosa sérica menor a 70 mg/dl dentro del periodo comprendido del 01 de enero de 2016 al 31 de Diciembre 2016 .

Criterios de no inclusión. Pacientes menores a 18 años, pacientes con otras causas de deterioro neurológico, pacientes con secuelas neurológicas, pacientes con trauma.

Criterios de eliminación. Pacientes sin determinación de glucosa sérica. Pacientes que no se determine el estado de alerta , pacientes con consumo de drogas o benzodiazepinas, pacientes con trastorno hidroelectrolíticos, pacientes que no se determine el tiempo de estancia intrahospitalaria.

### Recursos humanos

- Investigador principal
- Médico director de tesis

### Recursos físicos y materiales

- Instalaciones del Hospital General Balbuena
- Libreta de registro de Urgencias
- Expediente clínico

- Papelería (hojas blancas, impresora , computadora , procesador de datos Word , Excel )

-

#### Presupuesto

- Autofinanciado

#### 2.1. Variables.

#### **Variable Independiente**

##### Hipoglucemia

- Definición operacional : Concentración de glucosa menor o igual a 70 mg/ dl
- Escala de medición : Cuantitativa continua
- Calificación <70 mg/ dl glucosa.

##### Genero

- Definición operacional : Condición organica masculino o femenino
- Escala de medición : Cualitativa nominal
- Calificación : masculino o femenino .

##### Factores de Riesgo

- Definición operacional: Toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de que una persona contraiga una enfermedad
- Escala de medición. Cuantitativa
- Calificación: Conceptual

##### Variable contexto

##### Edad

- Definición operacional: Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta el ingreso hospitalario:



- Escala de medición: Cuantitativa discontinua
- Calificación: 18 – 99 años.

### **Variable Dependiente.**

#### Estado de Alerta

- Definición Operacional. Somnolencia: Tendiente al sueño, estupor: perdida de la capacidad de responder a estímulos verbales , solo hay respuesta a estímulo doloroso, coma Perdida de respuesta a estímulos
- Escala de medición: Cualitativa nominal
- Calificación Escala de coma de Glasgow 15- 14 somnoliento 13-9 estupor >8 coma

#### Número de muertes

- Definición Operacional : No de pacientes cuya causa de muerte fue secundaria a hipoglucemia
- Escala de medición. Cuantitativa continua
- Calificación. Frecuencia , porcentaje

#### Tiempo de estancia intrahospitalaria.

- Definción Operacional: Horas o días en lo que permanece en área hospitalización.
- Escala de medición.Cuantitativa continua
- Calificación: Frecuencia horas o días

#### Secuelas

- Definición Operacional. Lesión o afección que nace como consecuencia de una enfermedad

- Escala de medición: Cualitativa nominal
- Calificación : Secuela neurologica, secuela cardiovascular , refractariedad

### **3. Análisis de resultados**

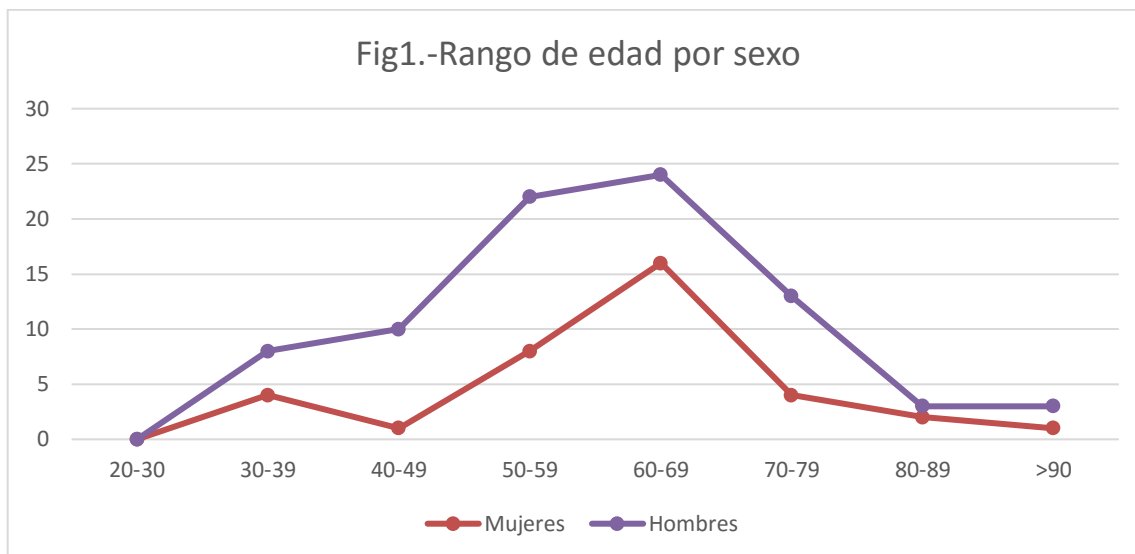
Se realizará un analisis univarido para las variables cuantitavas se realizaraa media moda y promedios y para las varibales cualitativas se realizara frecuencia y prevalencia.

Se estudio en una poblacion de 90 pacientes con antecedente de padecer Diabete Mellitus que acudieron al Hospital General de Balbuena y se integro un diagnostico de Hipoglucemia, de los cuales 83 se incluyeron a la muestra y 6 fueron excluidos por no contar con datos completos en expediente clinico y 1 por tener antecedentes neurologicos previos.

El genero mas afectado fue el sexo masculino siendo 47 (57%) y 36 mujeres (43 %).

El rango de edad de ingresos fue 59.10 años presentándose en su mayoría en la edad 54 años la edad máxima de edad fue de 91 y mínima de 32 años (Fig 1).

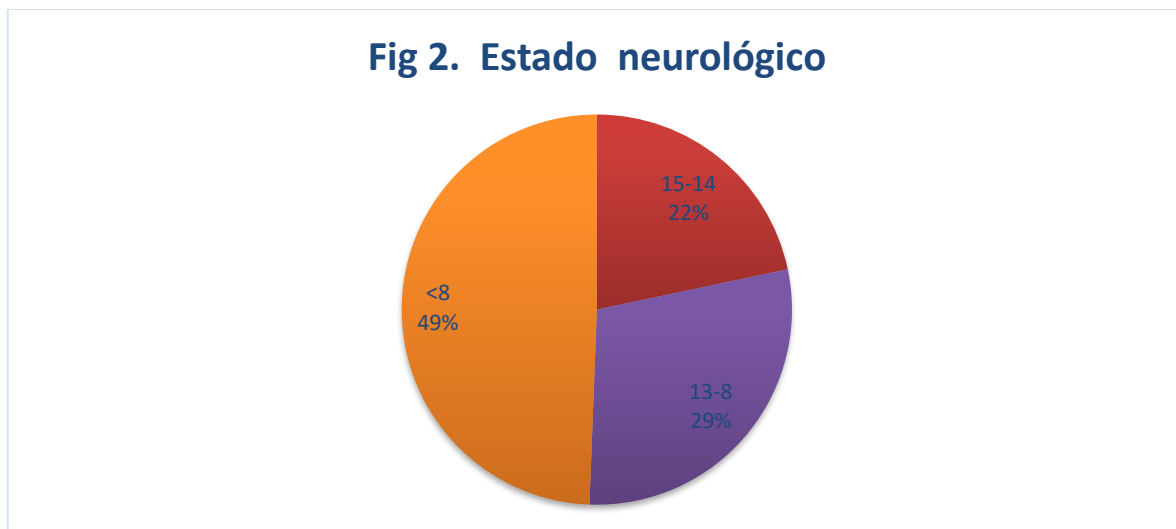
Dentro de los grupos etarios se presentaron hipoglucemia en el grupo comprendido de 50 a 59 años de edad presnetandose en 14 ( 29%) pacientes seguido de 70 a 79 años en 9 pacientes (19%) y de 40 a 49 años 9 pacientes (19%) y el grupo con menor frecuencia fue de 80-81 mg/ dl.



Fuente: Archivo clínico del hospital General Balbuena 2016

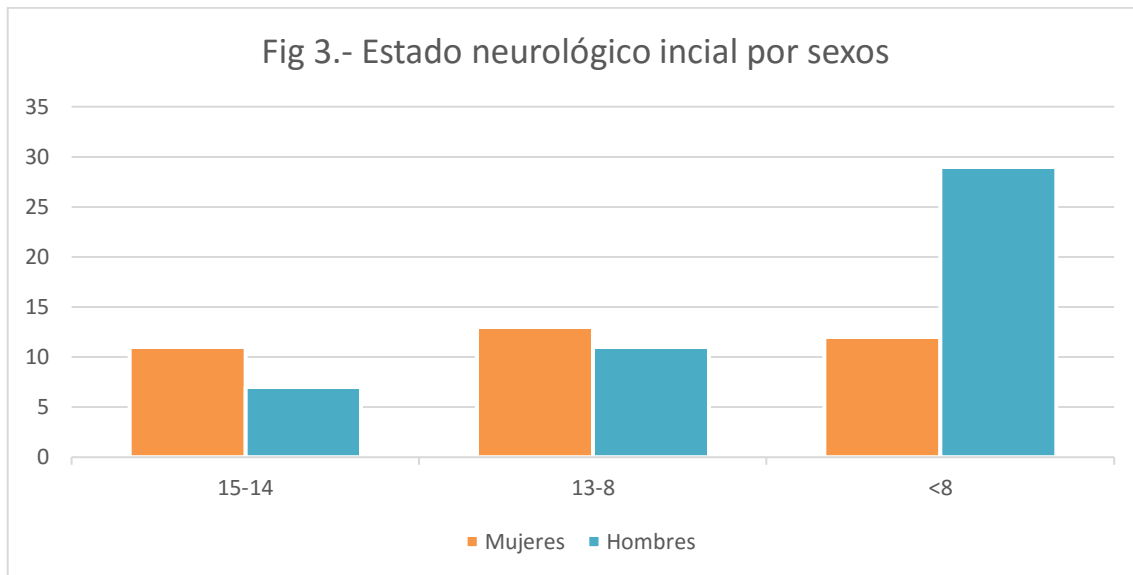
De los cuales ingresaron con una medición de glucosa capilar de promedio de 39.67 mg/ d con una máxima de 65 mg/ dl y un mínimo de 10 mg/ dl. Los cuales se reflejaron con una Escala de Coma de Glasgow( ECG) promedio de 9 la forma más frecuente de presentación fue de 4 puntos de la ECG manteniéndose neurológicamente con ECG 14 y 15 en 18 pacientes lo que corresponde a 21.68 %; el resto de los pacientes presento variaciones de su estado neurológico desde desorientación hasta disminución del puntaje de la escala hasta un mínimo de 3 puntos. La forma más frecuente de presentación fue con una ECG menor a 8 puntos en 41 paciente ( 49%) en estado estupor de 9 a 13 puntos (28%) de 24 pacientes y de somnolencia o sin alteración en 18 pacientes (21%). Para las mujeres el grupo etario de mayor presentación fue de 60-69 años 16 pacientes(44%) y seguido por 50 a 59 en 8 pacientes (22%) y la menor frecuencia en mas de 90 y de 40 - 49 paciente (2%) con un paciente.

De forma general el grupo de edad de mayor frecuencia fue de 60 a 69 años (29%) seguidos de 50 a 59 años (26%) y lo menos frecuente fue de 80 años en adelante.



Fuente: Archivo clínico del hospital General Balbuena 2016

Para las mujeres la forma más frecuente de estado de alerta fue con estupor con GCS 13-9 13 (36%) pacientes mientras que para los hombres fue más frecuente presentarse con coma 29 pacientes (61%) (Fig 3)



Fuente: Archivo clínico del hospital General Balbuena 2016

La determinación de glucemia más baja de 10 mg/ dl se correlaciono a una escala de Coma de Glasgow más baja 4 puntos, sin embargo el resto de las determinaciones no se correlacionaron al estado de alerta.

De estos la causas encontramos como mas frecuente asociada a hipoglucemia fueron los pacientes con Enfermedad Renal Crónica con 18% (15 pacientes), seguida de uso de glibenclamida 15%( 12 pacientes ) y neumonia con 10% (8 pacientes).Siendo las causas infecciosas las condicionantes de la hipoglucemia en el 40% y el uso de hipoglucemiantes 21% y por enfermedad renal el 19 %. (Tabla 1) lo que consittuye un 32 % a Infecciosas (25 pacientes ), 21% ( 16 pacientes) asociados a hipoglucemiantes, 19% a enfermedad renal (15 pacientes) y 20 % a otras causas ( 15 pacientes y 8% a ingesta de alcohol ( 6 pacientes)

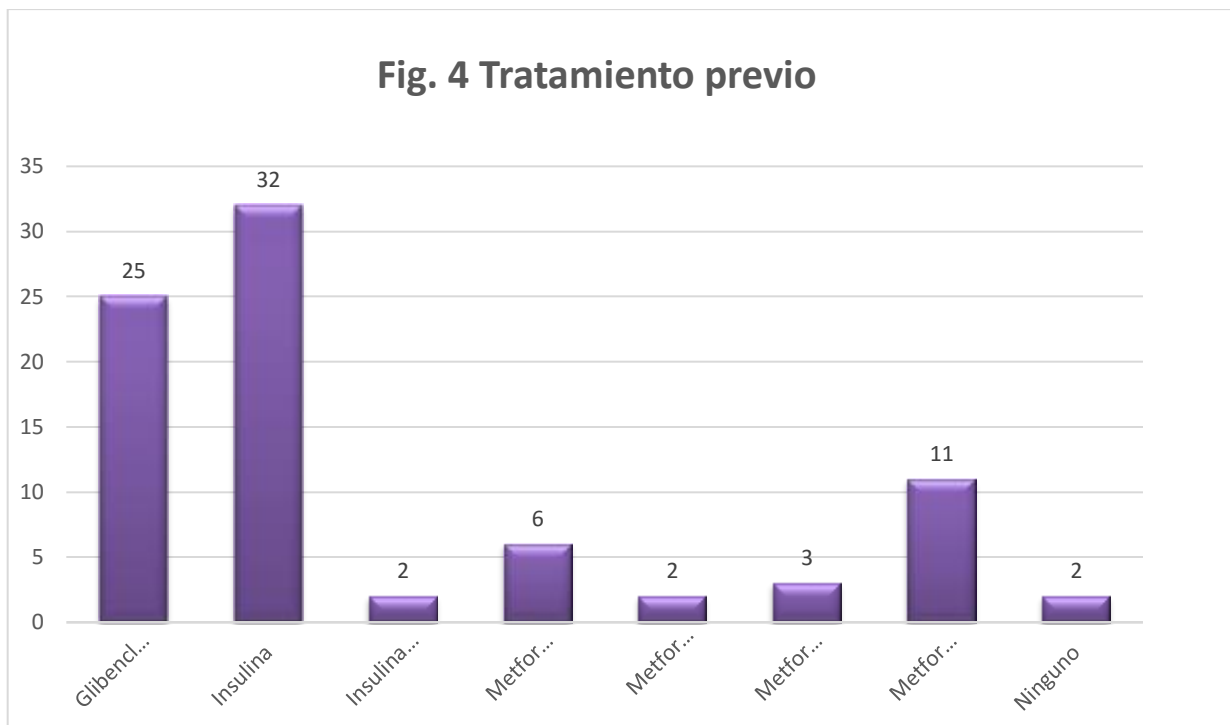
Tabla 1.- Causas de hipoglucemia

<b>Glibenclamida</b>	<b>12</b>
ERC	15
Insuficiencia suprarrenal	1
Oclusion intestinal	1
Fractura de cadera	1
Ayuno	10
Insulina	4
Diarrea	3
IVU	6
EVC	3
Pie diabetico	6
Infección de tejidos blandos	7
Ingesta de alcohol	6
Neumonía	8

Fuente: Archivo clínico del hospital General Balbuena 2016

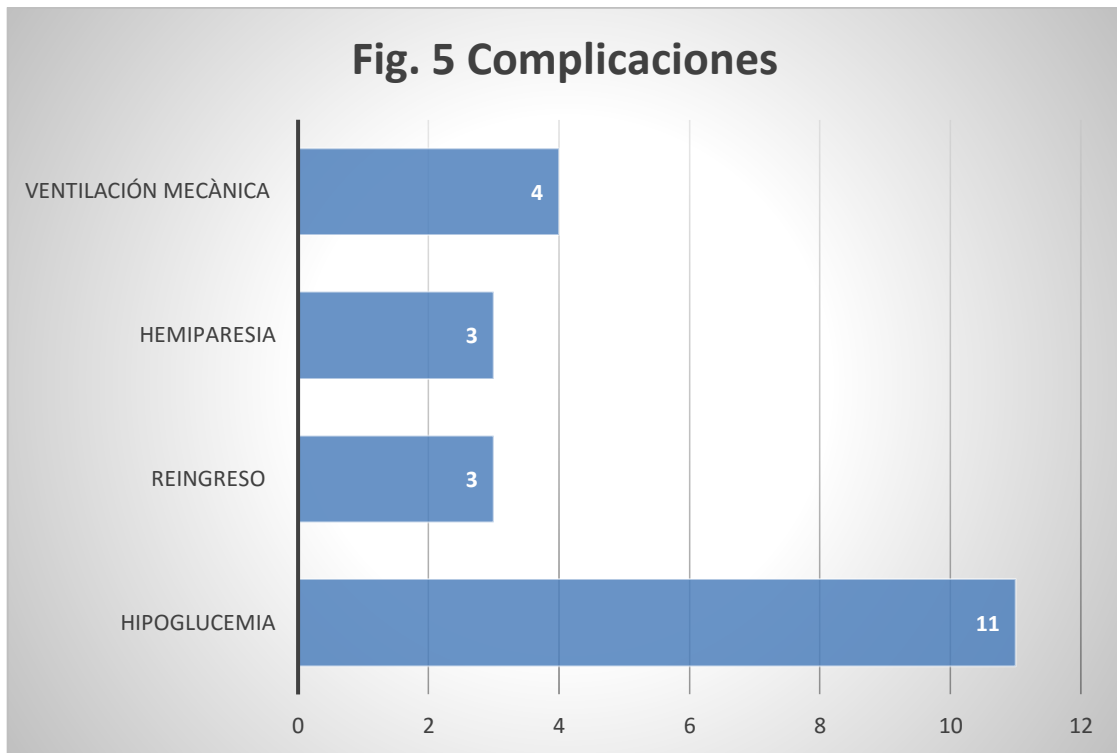
De estos pacientes 58 (69.87%) ingresaron al area de hospitalizacion y 25 (30.12%) en sala de observacion de Iso cuales 31(53.44) hombres se hospitalizaron y 27 (46.55%) mujeres de urgencias donde el se tuvo un tiempo minimo de estancia de 2 hrs y máximo de 28 días con una moda de 8 hrs en urgencias y con una moda de 10 dias en el area de hospitalización el promedio de horas de estancia en observacion fue de 10.62 hrs y de 10.17 días de estancia en el area de hospitalización.

El tratamiento previo de estos pacientes fue en su mayoría a base de insulina hasta el 39% seguido por el uso de glibenclamida en un 30% y lo menos frecuente fue con insulina y sitagliptina 2% solo 2 pacientes no contaban con un tratamiento previo cuando se realizó el diagnóstico de hipoglucemia. ( Fig 4)



Fuente: Archivo clínico del hospital General Balbuena

De los pacientes que se ingresaron con el diagnóstico de hipoglucemia 21 de ellos sufrieron de alguna complicación lo que corresponde al 25.3% las complicaciones encontradas fue la hipoglucemia refractaria, ingreso al área de urgencias, hemiparesia y el uso de ventilación mecánica . no se registraron muertes asociadas a este diagnóstico. (Fig 5)



Fuente: Archivo clínico del hospital General Balbuena

De estos pacientes con complicaciones solo 2 estuvieron en el área de observación uno por hipoglucemias refractaria y su posterior egreso y el segundo con un reingreso los 19 pacientes restantes con un tiempo mínimo de estancia de 4 días y el máximo de 27 días.



#### 4. Discusión

La Diabetes Mellitus actualmente se presenta como un problema importante de salud pública por su alta morbi mortalidad , dentro de las complicaciones en agudo de esta se encuentra la hipoglucemia la cual se llama a veces una gran simuladora ya que esta produce alteraciones neurologicas que pudieran llevarnos a un error diagnostico y aumentar tiempo de estancia intrahospitalria .

La encefelopatía por hipoglucemia los episodios hipoglucémicos suelen ser transitorios son comunes, especialmente en los pacientes diabéticos, y no suelen ser mortales o asociados con déficits neurológicos persistentes o daño a los órganos . Los estados hipoglucémicos persistentes graves, sin embargo, pueden causar coma, convulsiones y otros déficits neurológicos globales y focales , algunos de los cuales pueden confundirse con accidentes cerebrovasculares u otros trastornos neurológicos agudos.

En el estudio realizado se encuentra una mayor frecuencia de presentación en el género masculino sin embargo no se habla de algún género preferente en la literatura, dentro de la edad de presentación.

Los pacientes de los grupos de edad más avanzada son especialmente vulnerables a la hipoglucemia en etse estudio a nivel general se cumple con esta característica sin embargo las mujeres no fue mas frecuente en este grupo etario los estudios epidemiológicos muestran que la hipoglucemia es la complicación metabólica más frecuente experimentada por los adultos mayores. Aunque la hipoglucemia grave es frecuente en personas mayores con diabetes tipo 1 y tipo 2, los pacientes con diabetes tipo 2 tienden a tener estancias hospitalarias más prolongadas y mayores costos médicos. Los predictores más significativos de esta afección son la edad avanzada, la

hospitalización reciente y la polifarmacía, como se muestra en un estudio de pacientes de Tennessee Medicare. Las deficiencias relacionadas con la edad en la función renal y la actividad de la enzima hepática pueden interferir con el metabolismo de las sulfonilureas y la insulina, potenciando así sus efectos hipoglucémicos.

Los pacientes con diabetes que tienen enfermedad renal crónica tienen una mayor frecuencia de hipoglucemia que las personas con diabetes que no tienen enfermedad renal crónica. En un análisis retrospectivo de más de 200.000 pacientes atendidos por la Veterans Health Administration, la tasa de hipoglucemia fue aproximadamente dos veces mayor para las personas con un diagnóstico de diabetes con enfermedad renal crónica (tasa de filtración glomerular  $<60$  mL / min por  $1.73$  M<sup>2</sup>) versus aquellos sin enfermedad renal crónica (tasa de filtración glomerular:  $60$  ml / min por  $1,73$  m<sup>2</sup>) ( $10,72$  vs  $5,33$  episodios por 100 meses-paciente, respectivamente) .<sup>18</sup> Las razones de este incremento en el riesgo incluyen la reducción de los requerimientos de insulina debido a la disminución de la depuración renal de la insulina, disminución de la degradación de la insulina en los tejidos periféricos, reducción de la gluconeogénesis renal si hay una reducción de la masa renal y prolongación de la vida media de otros fármacos en la enfermedad renal crónica. Lo cual se demostró en este estudio al ser la población renal la más afectada por esta patología

Dentro de la terapia previa el estudio sigue la estadística ya que la terapia a base de insulina fue o frecuente incluso sobre la terapia combinada sin embargo la glibenclamida tuvo una alta prevalencia contradiciendo a la estadística en el estudio elaborado por G. Marchesini de igual forma habla que la terapia con insulina lleva de forma más frecuente a hipoglucemia sin embargo nos dice que la terapia combinada

sigue en frecuencia y que la glibenclamida tiene un papel poco importante .

Para los factores que llevaron a la hipoglucemia Ja Young Jeon, se menciona que el cambio en la alimentación y eventos agudos son las principales causas que llevaron a este estado sin embargo en este estudio fue la enfermedad renal la causa más frecuente además de eventos relacionados a infecciones sin embargo este parámetro se ve afectado por la alta incidencia de enfermedad renal que tenemos en el país. Sin embargo la enfermedad renal per se tiene un mayor tiempo de estancia intrahospitalaria y se relaciono también a mayores complicaciones como la refractariedad de la hipoglucemia. Esto superando las tasas de incidencia de países primer mundistas como en el estudio que se realizó en Alemania A. Sämman donde la incidencia fue de 1.3% por año en Diabetes Mellitus tipo 1 y de 0.9% en diabéticos tipo 2.

En cuanto al destino de los pacientes lo más frecuente fue un ingreso al área de hospitalización donde el mayor tiempo de estancia fue secundario al uso de ventilación mecánica, sin embargo los pacientes con menor tiempo de estancia intrahospitalaria se relacionó a reingresos al área de urgencias y presentar refractariedad de la sintomatología, para el área de hospitalización el tiempo de estancia promedio fue de 10 días tomando en cuenta que el precio por día en el área de hospitalización fue de \$1518.32 el costo promedio de estancia de estos pacientes fue de \$ 151, 832 .

Dentro de las complicaciones encontradas la mas frecuente fue la refractariedad y dentro de las neurológicas un déficit motor sin embargo se vinculo a otras patologías por lo que no puede ser valorable . En el estudio de Moghissi E, se habla de efectos a largo plazo como repercusiones cognitivas de la hipoglucemia, se han descrito mayores posibilidades de demencia en pacientes con episodios frecuentes de hipoglucemia

severa; sin embargo, la evidencia de esta asociación es aún contradictoria. Los pacientes con antecedentes de episodios hipoglucémicos tienen mayor riesgo de fracturas óseas relacionadas con caídas y, en pacientes diabéticos, el antecedente reciente de hipoglucemia severa es el factor más importante relacionado con accidentes automovilísticos.

## **5. Conclusiones**

Los pacientes ingresados al Hospital General Balbuena que se estudiaron presentan en algunos puntos características similares a los reportados universalmente ya que la población con enfermedad renal fue la mayormente afectada sin embargo tiene diferencias a lo reportado en la literatura como la edad más frecuentemente presentada, además de tener una preferencia respecto al género masculino y una presentación de mayor severidad esto sin embargo no está descrito en la literatura, otro punto relevante fue la poca tasa de complicaciones de estos pacientes sin embargo la contrariedad de que aunque es una patología de fácil diagnóstico y tratamiento la mayoría de los pacientes necesitan ingresar al área de hospitalización ya que la gran mayoría concomitaba con enfermedades infecciosas que prolongaban su estancia intrahospitalaria esto aunque se describe en la literatura no es la causa principal del detonador de las hipoglucemias, si no la transgresión alimentaria acompañado del mal uso de uso de insulina esto no se presentó con la mayoría de la frecuencia, sin embargo en la literatura se habla de la mala educación del paciente diabético con su patología lo cual si está relacionado con nuestra población ya que la mayoría de los ingresos son causas que pueden ser prevenibles y pueden disminuir la incidencia de la misma y el tiempo de estancia intrahospitalaria, además es importante destacar que esta patología pudiera ser dato de otra patología trasfondo que necesite mayor estudio a la llegada a la

sala de urgencias, esto con el afán de disminuir el error diagnóstico con otras patologías ya que en este estudio se asocio a la intubación y manejo de ventilación mecánica aumentando la estancia hospitalaria hasta 28 días.

Para las complicaciones encontradas fue en su mayoría la refractariedad de las cifras de hipoglucemia no se encontró lo esperado como complicaciones neurológicas o cardiovasculares, sin embargo estas están descritas a largo plazo.

Si tomamos en cuenta que al presentar un evento de hipoglucemia puede ser un factor de riesgo para nuevos eventos y alteraciones neurológicas a largo plazo deberá estudiarse en otro estudio ya que este no refleja mayores complicaciones de forma inmediata. La hipoglucemia tampoco demostró ser una causa de mortalidad en nuestro Hospital de estudio.

## **6. Recomendaciones**

Se deberán realizar más estudios a largo plazo para observar las posibles complicaciones a largo plazo y la reincidencia de estos eventos en la población de este hospital .

## 7. Bibliografía

1. Seaquist E. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *Diabetes Care* 36:1384–1395, 2013
2. Mohan V. Hypoglycemia in type 2 diabetes: Standpoint of an experts' committee (India hypoglycemia study group). *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2012; 16-6.
3. Mousumi Sircar MD. Review of Hypoglycemia in the Older Adult: Clinical Implications and Management. *Canadian Journal of Diabetes* 40 (2016) 66–72.
4. Brian H. Rowe. Acute Management and Outcomes of Patients with Diabetes Mellitus Presenting to Canadian Emergency Departments with Hypoglycemia. *Canadian Journal Diabetes* 39 (2015) 9e18.
5. Yu-Li Lee. The impact of severe hypoglycemia on renal impairment in type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice* 08 (2015) 448 – 455.
6. G. Marchesini. The management of severe hypoglycemia by the emergency system: The HYPOTHESIS study. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2014) 24, 1181e1188.
7. L. Lindnera. Hospitalizaciones por hipoglucemia grave en pacientes con diabetes mellitus en España. *Rev Clin Esp.* 2013;213(8):370—376
8. Javier Morales, MD. Hypoglycemia. *The American Journal of Medicine*, (2014) 127, 10A.

9. Yu-Jang Su. Hypoglycemia in Emergency Department. *Journal of Acute Disease* (2015)59-62
10. Erika Brutsaert. The clinical impact of inpatient hypoglycemia. *Journal of Diabetes and Its Complications* 28 (2014) 565–572.
11. Chloe L. Edridge. Prevalence and Incidence of Hypoglycaemia in 532,542 People with Type 2 Diabetes on Oral Therapies and Insulin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population Based Studies. *PLoS ONE* (2015) 10(6)
12. P. Ergueta Martín. Protocolo de actuación en urgencias en la hipoglucemia del paciente diabético. *Medicine* 2000; 8(23): 1213-1214.
13. Hernández-Ávila M, Gutiérrez JP, Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. *Salud Publica Mex* 2013;55 supl 2:S129-S136.
14. Alessandro Mantovani. Severe hypoglycemia in patients with known diabetes requiring emergency department care: A report from an Italian multicenter study. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology* 5 (2016) 46–52.
15. Jocelyne Moisan. Hypoglycemia-Related Emergency Department Visits and Hypoglycemia-Related Hospitalizations among New Users of Antidiabetes Treatments. *Can J Diabetes* 37 (2013) 143e149
16. Kalra S, Mukherjee JJ, Venkataraman S, et al. Hypoglycemia: The neglected complication. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2013;17(5):819-834.
17. Shafiee G, Mohajeri-Tehrani M, Pajouhi M, Larijani B. The importance of hypoglycemia in diabetic patients. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*. 2012;11:17. doi:10.1186/2251-6581-11-17.

18. Yun J-S, Ko S-H. Risk Factors and Adverse Outcomes of Severe Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2016;40(6):423-432.
19. Alexander Sämanna . A retrospective study on the incidence and risk factors of severe hypoglycemia in primary care. *Family Practice* 2013; 30:290–293.
20. Kenny C. When hypoglycemia is not obvious: diagnosing and treating under-recognized and undisclosed hypoglycemia. *Primary Care Diabetes*. 2014 Apr;8(1):3-11
21. Pedro Gómez Romero. Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *S x Cardiometabólico Diabetes* Ago;1 (2) 6-12
22. Ja Young Jeon, Risk factors of severe hypoglycemia requiring medical assistance and neurological sequelae in patients with diabetes A case–control study. *Medicine* (2016) 95:47.
23. G. Marchesini. The management of severe hypoglycemia by the emergency system: The HYPOTHESIS study. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2014) 24, 1181e1188