



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**DETERIORO COGNITIVO Y SU ASOCIACIÓN CON CONTROL  
GLUCÉMICO ESTRICTO EN ADULTOS MAYORES DE 65 AÑOS  
CON DM TIPO 2**

TESIS

Que para obtener el título de posgrado en la

Especialidad de:

**Medicina Familiar**

PRESENTA:

**González Salinas Angélica**

ASESOR:

**Dra. Ivonne Analí Roy García**

Coordinador de Programa Médicos

División de Desarrollo de la Investigación, Centro Médico Nacional SXXI

**Registro: R-2016-3609-69**

**Ciudad de México, Febrero 2018**

Facultad de Medicina





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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN 3 SUR  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
COORDINACIÓN DE PLANEACIÓN Y ENLACE INSTITUCIONAL  
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 28 "GABRIEL MANCERA"  
CIUDAD DE MÉXICO  
COORDINACIÓN CLÍNICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**Deterioro cognitivo y su asociación con control glucémico estricto en  
adultos mayores de 65 años con DM tipo 2.**

---

Dra. Susana Trejo Ruiz  
Director de la Unidad de Medicina Familiar No. 28 "Gabriel Mancera"

---

Dra. Elena Lizeth Ayala Cordero  
Profesor Titular de la Especialización de Medicina Familiar UMF No. 28

---

Dra. Lourdes Gabriela Navarro Susano  
Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud, UMF No. 28

**Registro: R-2016-3609-69**

UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 28 "GABRIEL MANCERA"

ASESOR DE TESIS

---

Dra. Ivonne Analí Roy García  
Coordinador de Programa Médicos  
División de Desarrollo de la Investigación  
Centro Médico Nacional SXXI

**Registro: R-2016-3609-69**

**DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
JEFATURA DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR N° 28  
DIRECCIÓN  
COORDINACIÓN CLÍNICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN  
SALUD**

**TÍTULO:** Deterioro cognitivo y su asociación con control glucémico estricto en adultos mayores de 65 años con DM tipo 2.

Propuesta de anteproyecto que con motivo de tesis para obtener el título de la especialidad en Medicina Familiar.

**PRESENTA:**

Dra. González Salinas Angélica  
Médico Residente de 3° año de la Especialidad de Medicina Familiar  
**Matrícula:** 98378339  
**Lugar de trabajo:** Consulta externa  
**Adscripción:** Unidad de Medicina Familiar N°28 “Gabriel Mancera”.  
**Tel:** 5548682076   **Fax:** sin fax  
**e-mail:** agsvaselina@hotmail.com

**ASESORA:**

Dra. Ivonne Analí Roy García  
Coordinador de Programa Médicos  
División de Desarrollo de la Investigación  
Centro Médico Nacional SXXI  
**Matrícula:** 99377372  
**Lugar de trabajo:** División de Desarrollo de la Investigación,  
Centro Médico Nacional SXXI.  
**Adscripción:** Delegación Sur, D.F. IMSS  
**Tel:** 5522704760   **Fax:** sin fax  
**e-mail:** [Ivonne.roy@imss.gob.mx](mailto:Ivonne.roy@imss.gob.mx)

Enero 2018.



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



**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3609** con número de registro **13 CI 09 014 189** ante  
COFEPRIS  
H GRAL ZONA 1 CARLOS MC GREGOR, D.F. SUR

FECHA **06/12/2016**

**DRA. IVONNE ANALI ROY GARCIA**

**P R E S E N T E**

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

**DETERIORO COGNITIVO Y SU ASOCIACIÓN CON CONTROL GLUCÉMICO ESTRICTO EN ADULTOS MAYORES DE 65 AÑOS CON DM TIPO 2**

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

|                         |
|-------------------------|
| <b>Núm. de Registro</b> |
| <b>R-2016-3609-69</b>   |

ATENTAMENTE

**DR.(A). FRANCISCO JAVIER PADILLA DEL TORO**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3609

**IMSS**

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

*A mis padres por ser siempre mis guías, ejemplo e inspiración, por sus enseñanzas, amor, confianza y por todo el apoyo que siempre me han brindado durante la trayectoria de mí vida.*

*A mi hermano quién con sus palabras de aliento no me dejaba decaer para que siguiera adelante y siempre siguiera siendo perseverante, capaz de cumplir con mis ideales.*

*Y sin dejar atrás a mí demás familia, a mi abuelita, tíos y primos, quién con su apoyo y muestra de cariño me han motivado para seguir adelante., gracias por ser parte de mi vida y por permitirme ser parte de su orgullo.*

## AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más profundo agradecimiento a las siguientes personas e instituciones que con su apoyo emocional, intelectual y económico, han hecho posible la realización de esta tesis, cumpliendo así uno de los objetivos más importantes para mí.

- Un agradecimiento muy especial a mi asesora y guía de ésta tesis Dra. Ivonne Analí Roy García por haberme brindado la oportunidad de trabajar con ella, por transmitirme su conocimiento y quién con su inteligencia y su experiencia me han orientado en su realización.
- A la Dra. Gabriela Navarro Susano que durante esta etapa me enseñó el valor del compromiso, la constancia y la importancia de la investigación.
- A la Dra. Elena Lizeth Ayala Cordero por ser titular de esta residencia y por el apoyo, motivación y colaboración incondicional.
- Al Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Medicina Familiar No. 28 “Gabriel Mancera” y a la Universidad Nacional Autónoma de México por la oportunidad de seguir adelante en mi formación y por el gran apoyo brindado durante este tiempo en mi carrera profesional.
- A mis amigas y amigos que me han apoyado y acompañado en este camino.



## RESUMEN

### “Deterioro cognitivo y su asociación con control glucémico estricto en adultos mayores de 65 años con DM tipo 2”.

González Salinas Angélica<sup>1</sup>, Roy García Ivonne Anali<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Consulta Externa, UMF No 28 “Gabriel Mancera”, <sup>2</sup>Médico Familiar Coordinador de Programa Médicos, División de Desarrollo de la Investigación, Centro Médico Nacional SXXI.

**Introducción:** La diabetes es un problema mundial en México., la incidencia, prevalencia y mortalidad están incrementándose a un ritmo acelerado. Los pacientes con diabetes mellitus desarrollan complicaciones a corto y largo plazo, las cuales se han asociado principalmente a episodios de hiperglucemia entre las que destacan: enfermedad cardíaca y coronaria, cerebrovascular y vascular periférica, retinopatía, nefropatía, neuropatía, y el pie diabético. Sin embargo, como efecto contrario de la hiperglucemia dentro del grupo de pacientes ancianos se tiene el deterioro cognitivo y demencia como una complicación frecuente, secundarias a hipoglucemias y como respuesta a un control glucémico estricto. Este hallazgo se basa en una evidencia pequeña de literatura donde se enfatiza que el tratamiento intensivo para obtener un control glucémico estricto con niveles cada vez más bajos de hemoglobina glucosilada se asocia a un mayor riesgo de hipoglucemia grave y per se a mayor deterioro cognitivo, por lo que, los objetivos de control glucémico en personas de edad avanzada deben individualizarse, realizando un análisis del riesgo-beneficio del tratamiento antidiabético basado en el estado funcional y cognitivo del paciente, su comorbilidad, el riesgo de hipoglucemias, su capacidad de autocuidado, su expectativa y calidad de vida.

**Pregunta de investigación:** ¿Existe asociación entre control glucémico estricto y deterioro cognitivo en pacientes adultos mayores de 65 años de edad portadores de DM 2?

**Hipótesis:** Existirá una asociación entre control glucémico estricto y deterioro cognitivo en pacientes adultos mayores de 65 años de edad portadores de DM tipo 2. En pacientes con control glucémico estricto (HbA1C menor de 7%) presentarán mayor frecuencia de deterioro cognitivo.

**Objetivo:** Evaluar la asociación entre control glucémico estricto y el deterioro cognitivo en adultos mayores con DM tipo 2.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal, analítico, con un tamaño de muestra de 460 pacientes. Se incluyeron a pacientes mayores de 65 años de edad, derechohabientes de la clínica No. 28 Gabriel Mancera que acudieron a consulta externa, firmaron y aceptaron el consentimiento informado, con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 que se encontraban en tratamiento farmacológico vía oral o con insulina y que contaban con registro de Hb glucosilada en los últimos 3 meses. Se aplicó una encuesta de datos sociodemográficos y antecedentes patológicos en la cual se interrogó acerca de episodios previos de hipoglucemia (número de episodios, sintomatología, severidad de los síntomas). Se utilizó el MINI MENTAL de Folstein para evaluar la presencia de deterioro cognitivo y se procedió a la revisión de Hb glucosilada de los últimos 3 meses, mediante el cual se dividió a la población en estudio en tres grupos, pacientes con control glucémico

estricto con nivel de hemoglobina glucosilada de <7%., control glucémico estándar o habitual con hemoglobina glucosilada 7%-8% y pacientes descontrolados con hemoglobina glucosilada mayor a 8.

**Resultados:** La muestra final estuvo conformada por 460 pacientes, de los cuales 237 (51.52%) fueron de sexo masculino y 223 (48.47%) fueron del sexo femenino. De esta muestra, la edad promedio fue de 78 años, con un tiempo de evolución de la DM de 3 años. El tratamiento más frecuentemente utilizado para el control glucémico fue la monoterapia con insulina. En cuanto a las comorbilidades asociadas, el grupo de enfermedades cardiovasculares fueron los más frecuentes de todos los pacientes diabéticos estudiados. Se encontró que no hubo diferencia significativa en el número de eventos de hipoglucemia y el grado de severidad para los tres grupos de control glucémico. Para las tres categorías de control glucémico se observó que sólo el 5.6% de los pacientes con control estricto presentó deterioro cognitivo leve vs el 19.3% con deterioro cognitivo en el grupo descontrol, siendo no significativa y como resultado al azar. El valor de OR para el desarrollo de deterioro cognitivo para la variable control glucémico estricto fue de 0.37 con un IC 95% de 0.14-2.11, seguida de la variable edad con una OR de 0.96 con un IC 95% de 0.91-1.01, ambas estadísticamente no significativas.

**Conclusiones:** En la población adulto mayor con diabetes mellitus, derechohabientes de la clínica UMF 28, no existe asociación entre control glucémico estricto y deterioro cognitivo, sin diferencias entre el grado de severidad y el número de eventos de hipoglucemia entre los diferentes grupos de control glucémico. Sin embargo, estos resultados no sugieren que no exista mayor riesgo para la presencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares en pacientes con descontrol glucémico.

**Palabras clave:**

Control glucémico estricto, deterioro cognitivo, demencia, diabetes mellitus, función cognitiva, hemoglobina glucosilada, hipoglucemia.

## INDICE

|  |    |
|--|----|
| <b>PORTADA</b>   | 1  |
| <b>AUTORIZACIONES INSTITUCIONALES</b>  | 2  |
| <b>RESUMEN</b>   | 8  |
| <b>1. MARCO TEORICO</b>  | 12 |
| 1.1. ANTECEDENTES DEL TEMA   | 12 |
| 1.2. ANTECEDENTES TEÓRICOS   | 13 |
| 1.2.1. DIABETES MELLITUS E HIPOGLUCEMIA  | 13 |
| 1.2.2. EPIDEMIOLOGIA   | 14 |
| 1.2.3. FISIOPATOLOGÍA  | 14 |
| 1.2.3.1. FACTORES DE RIESGO  | 17 |
| 1.2.3.2. DISFUNCIÓN AUTONÓMICA ASOCIADA<br>A LA HIPOGLUCEMIA   | 18 |
| 1.2.4. CUADRO CLÍNICO  | 19 |
| 1.2.5. DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO   | 19 |
| 1.2.6. CONTROL DE GLUCEMIA   | 20 |
| 1.2.7. COMPLICACIONES  | 21 |
| 1.2.7.1. DETERIORO COGNITIVO   | 22 |
| 1.3. INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN EN RELACIÓN AL<br>DETERIORO COGNITIVO  | 26 |
| 1.4. ANTECEDENTE CIENTÍFICO EN RELACIÓN A HIPOGLUCEMIA,<br>CONTROL GLUCÉMICO ESTRICTO Y SU ASOCIACIÓN CON<br>DETERIORO COGNITIVO EN ADULTOS MAYORES DE 65 AÑOS | 27 |
| <b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>   | 29 |
| <b>3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>  | 30 |
| <b>4. JUSTIFICACIÓN</b>  | 31 |
| <b>5. OBJETIVOS</b>  | 31 |
| 5.1. OBJETIVOS GENERALES   | 31 |
| 5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS   | 31 |

|   |    |
|---|----|
| <b>6. HIPÓTESIS</b>   | 32 |
| 6.1. HIPÓTESIS ALTERNA  | 32 |
| 6.2. HIPÓTESIS NULA   | 32 |
| <b>7. MATERIAL Y MÉTODOS</b>  | 32 |
| 7.1. TIPO DE ESTUDIO  | 32 |
| 7.2. POBLACIÓN O UNIVERSO DE ESTUDIO  | 32 |
| 7.3. TIPO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA  | 33 |
| 7.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN  | 33 |
| 7.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN   | 33 |
| 7.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN   | 33 |
| 7.4.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN   | 34 |
| 7.5. VARIABLES  | 34 |
| 7.5.1. DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES                                | 34 |
| 7.5.1.1. VARIABLE INDEPENDIENTE   | 34 |
| 7.5.1.2. VARIABLE DEPENDIENTE   | 36 |
| 7.5.1.3. VARIABLES CONFUSORAS   | 36 |
| 7.6. DISEÑO ESTADÍSTICO   | 38 |
| 7.7. INSTRUMENTOS Y MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS  | 38 |
| <b>8. CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>  | 39 |
| <b>9. RECURSOS MATERIALES Y HUMANO FÍSICOS Y FINANCIAMIENTO DEL ESTUDIO</b>                   | 40 |
| <b>10. RESULTADOS</b>   | 40 |
| <b>11. DISCUSIÓN</b>  | 46 |
| <b>12. CONCLUSIÓN</b>   | 50 |
| <b>13. REFERENCIAS</b>  | 51 |
| <b>14. ANEXOS</b>   | 60 |
| 14.1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES   | 60 |
| 14.2. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO   | 61 |
| 14.3. ENCUESTA DE DATOS SOCIODEMOGRAFICOS, ANTECEDENTES PERSONALES E HISTORIA MEDICA DE DM 2. | 62 |
| 14.4. INSTRUMENTO DE EVALUACIÓN: MINIMENTAL DE FOLSTEIN                                       | 65 |

## 1. MARCO TEORICO.

### I.I ANTECEDENTES DEL TEMA

De acuerdo con datos de la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL), en 1950 el porcentaje de envejecimiento entre la población mexicana fue de 7.1%; en 1975 descendió a 5.7%, en 2000 subió a 6.9%; en 2025 se incrementará a 13.9%, y en 2050 subirá a 26.5%. Según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI, 2010), se estima que en 2020 se vivirán, en promedio, 78 y 81 años, en 2050; es decir, para entonces más de la cuarta parte de la población en México será vieja. Las proyecciones de vida son mayores para las mujeres: en 2030 podrán vivir, en promedio, 80 años o más; en tanto que para los hombres será de 76.6 años. Actualmente, 9% de la población total en México es adulta mayor (60 años o más); de ésta, 9.7% son hombres y 12.6% mujeres (en la Ciudad de México, el porcentaje es de 11%, aproximadamente).<sup>1</sup>

Respecto al comportamiento de la DM en México, de 1998 al 2013 se ha observado una tendencia hacia el incremento en un 4.7%, pasando de una tasa de morbilidad de 342.1 a 358.2 casos por cada 100 mil habitantes, específicamente en el año 2013 se reportaron 418,797 pacientes diagnosticados con diabetes (lo cual representa el 0.4% de la población mexicana), el 59% de los casos fueron del sexo femenino, siendo el grupo etario de 50 a 59 años de edad el más afectado, con una tasa de morbilidad de 1,237.90 casos por cada 100 mil habitantes. Cabe señalar que el comportamiento que presenta la DM es hacia el incremento, si la tendencia permanece igual se espera para el año 2030 un aumento del 37.8% en el número de casos y 23.9% en la tasa de morbilidad. Las estadísticas actuales señalan que poco más del 80% de diabéticos ancianos recibe tratamiento., de estos 25% presentó evidencia de un adecuado control metabólico (1 de cada 4 personas, en el 2006 únicamente 5.3% de las personas con diabetes presentó adecuado control), 13% reciben insulina sola o insulina combinada con pastillas (ENSANUT 2012, sólo el 7.3% recibían insulina). El 16% no cuenta con protección en salud (servicios de salud), 24.7% está en riesgo alto (HbA1c entre 7% y 9%) y 49.8% está en riesgo muy alto (HbA1c > 9%) de padecer las complicaciones <sup>2</sup>. La mayor proporción de adultos mayores con diabetes tipo 1, 2 y sus complicaciones crónicas (Ej. insuficiencia renal crónica) incrementan el riesgo de desarrollar hipoglucemia.

La hipoglucemia, una de las complicaciones agudas de la diabetes mellitus, es definida por la American Diabetes Association como una glucosa sérica aleatoria menor a 70 mg/Dl <sup>2</sup>. Se le llama hipoglucemia leve a los episodios en que el paciente es capaz de auto tratarse, mientras que un episodio severo es aquel que requiere de la intervención de terceras personas para su resolución<sup>3</sup>. Es una de las complicaciones más temidas en el paciente anciano con diabetes y se asocia con afección en su funcionalidad y su calidad de vida. <sup>3</sup>

La evolución que han mostrado las metas para el control de la diabetes mellitus en los últimos años es una de las principales causas en el incremento de los episodios de hipoglucemia que presentan los diabéticos. Los niveles recomendados cada vez más bajos de hemoglobina glucosilada y el tratamiento intensivo con insulina son dos de los factores que incrementan el riesgo de padecerla<sup>4</sup>.

## 1.2 ANTECEDENTES TEORICOS

### 1.2.1 DIABETES MELLITUS TIPO 2 E HIPOGLUCEMIA

La diabetes mellitus (DM) tipo 2 es una enfermedad frecuente en los ancianos, ya que su prevalencia aumenta ostensiblemente con la edad. A los 75 años, aproximadamente el 20 % de la población la padece y el 44 % de los diabéticos tienen más de 65 años<sup>2-4</sup>. A estas cifras contribuye el envejecimiento de la población mundial, pues las estadísticas reflejan que para mediados del siglo XXI el 16 % de la población mundial será anciana, lo que contrasta con el hecho de que en 1950 solamente el 5 % alcanzaba los 65 años. Datos epidemiológicos recientes señalan que la DM tipo 2 es la quinta enfermedad más frecuente en la senectud, tras la artrosis, la hipertensión arterial (HTA), las cataratas y las enfermedades cardiovasculares<sup>4</sup>.

Cuando hablamos de DM tipo 2 en el anciano, podemos estar frente a 2 situaciones diferentes:

- Aquellas personas con una DM tipo 2 que apareció antes de los 65 años y que ahora rondan esta edad.
- Los nuevos diabéticos, es decir, aquellos en los que la enfermedad aparece después de los 65 años.

Desde el punto de vista fisiopatológico, con el envejecimiento se produce de manera fisiológica una pérdida de sensibilidad a la insulina. El sobrepeso y la obesidad son frecuentes en la población anciana; además, con el envejecimiento se produce una redistribución de la grasa corporal, con un incremento de la adiposidad visceral. Otros factores que contribuyen a la resistencia insulínica son<sup>5</sup>:

- Disminución de la actividad física.
- Disminución de la secreción de insulina.
- Ingesta, por enfermedades coexistentes, de fármacos, tales como: diuréticos, esteroides, fenitoína, niacina, efedrina, entre otros, que son hiperglucemiantes.

La diabetes en el anciano suele seguir un curso asintomático y, por otro lado, la expresión clínica en el anciano es a menudo insidiosa y atípica. Así, los cambios relacionados con la edad en la función renal y en la percepción de la sed pueden amortiguar los síntomas cardinales de la hiperglucemia como la polidipsia o la poliuria<sup>6</sup>. Además, la presencia de múltiples enfermedades puede demorar el diagnóstico de la diabetes. A medida que progresa la evolución de la diabetes y se afectan múltiples órganos, la manifestación clínica más habitual es el deterioro funcional<sup>7-9</sup>.

La presencia de diabetes en el anciano duplica el riesgo de deterioro funcional, especialmente en la población más frágil, contribuye a la aparición o agravamiento de síndromes geriátricos (caídas, incontinencia urinaria, depresión, demencia, dolor persistente), y comporta una mayor vulnerabilidad para padecer otras comorbilidades, que a su vez agravan el efecto sobre la independencia funcional, la calidad de vida y otras complicaciones asociadas (episodios de hipoglucemias, hospitalizaciones frecuentes, institucionalización permanente y muerte)<sup>7</sup>.

En resumen, los pacientes de edad avanzada con diabetes presentan una serie de peculiaridades que condicionan su diagnóstico y tratamiento: a) elevada comorbilidad; b) presencia de síndromes geriátricos (deterioro cognitivo, depresión, caídas); c) alta prevalencia de polifarmacia, lo que favorece el desarrollo de interacciones farmacológicas;

d) frecuentes situaciones de dependencia y de aislamiento social; e) alto riesgo de hipoglucemia; f) marcada heterogeneidad clínica de la población anciana en cuanto a duración de la diabetes, comorbilidad, estado funcional y esperanza de vida; y g) problemas nutricionales y cambios de su composición corporal. Este impacto de la DM2 sobre la función y tratamiento, muy superior al impacto sobre la expectativa de vida, resulta de importancia crítica para decidir los objetivos terapéuticos a conseguir en cada paciente, sin llegar a complicaciones mayores, como es la hipoglucemia<sup>8</sup>.

### 1.2.2. EPIDEMIOLOGIA

La hipoglucemia es un efecto potencial e impredecible del tratamiento en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM 2). A partir de la década de los 50 se reconocieron los efectos de la hipoglucemia a nivel cerebral, sin embargo, ésta comenzó a identificarse con más precisión a principios del siglo pasado tras la introducción de la insulina. La hipoglucemia se presenta con mayor frecuencia en pacientes con DM tipo 1 e insulino terapia, pero también en pacientes con DM tipo 2, principalmente los tratados con sulfonilureas. Algunas condiciones se han relacionado con hipoglucemia crónica como son la deficiencia de glucagón, alteraciones de la hormona del crecimiento e insulinomas<sup>9, 10</sup>.

Se estima que en pacientes con DM2 tratados agresivamente con insulina, los episodios de hipoglucemia oscilan entre tres a 10 episodios por 100 pacientes al año<sup>10</sup>. En la investigación U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS), tras el seguimiento por seis años de pacientes con DM 2, la prevalencia de hipoglucemia en pacientes en tratamiento con insulina fue de 11.2%. Los hipoglucemiantes orales presentaron una menor prevalencia de hipoglucemia, 2.4% para la metformina y 3.3% para las sulfonilureas<sup>6</sup>. Los pacientes de 60 años o más con DM 2 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<sup>11</sup>.

### 1.2.3. FISIOPATOLOGÍA

La glucosa es el sustrato energético obligado del cerebro, ya que éste no puede sintetizarla., se ha comprobado que se almacena una cantidad escasa de glucógeno en los astrocitos y se ha propuesto que el uso de lactato y aminoácidos son fuentes alternas de energía<sup>6</sup>. En la barrera hematoencefálica están los receptores de glucosa GLUT-1 que tienen una expresión aumentada en caso de hipoglucemia. Algunos estudios han encontrado que GLUT-1 tiene una constante de Michaelis-Menten ( $K_m$ ) baja, es decir, una afinidad alta por la glucosa en presencia de hipoglucemia. Cuando disminuyen los niveles fisiológicos de glucosa cerebral en caso de isquemia o hipoglucemia se reduce el metabolismo neural, comprometiendo la actividad eléctrica y en caso de persistir puede evolucionar a coma hipoglucémico o muerte<sup>12</sup>. La vulnerabilidad de las regiones cerebrales a la hipoglucemia es distinta. Las zonas más sensibles son la corteza, el hipocampo (zonas mediales de la región CA1) y el cuerpo estriado dorsolateral. Así

mismo se ha demostrado que la hipoglucemia moderada afecta los procesos de memoria y que episodios repetidos de hipoglucemia severa causan déficit cognoscitivo irreversible por daño al hipocampo que se encarga del aprendizaje y la memoria<sup>13</sup>.

En sujetos sanos, la reducción progresiva de los niveles de glucosa sérica produce una serie de reacciones endocrinas y neurológicas dirigidas a contrarrestar los efectos de la hipoglucemia. Inicialmente, al alcanzar la glucosa sérica 81 mg/dL, se genera una reducción en la secreción de insulina por las células beta pancreática. Posteriormente, al encontrarse entre 65 y 70 mg/dL la respuesta neuroendocrina basada en la secreción de glucagón por las células alfa del páncreas y de epinefrina por las glándulas suprarrenales se incrementa. La liberación de glucagón y epinefrina estimula al sistema nervioso simpático que mediante la norepinefrina incrementa la lipólisis en los adipocitos con la liberación consecuente de ácidos grasos, además de estimular la glucogenólisis y gluconeogénesis hepática que permite incrementar la producción endógena de glucosa. Finalmente, al alcanzar niveles de 50 a 55 mg/dL se producen los síntomas de neuroglucopenia y alteraciones cognoscitivas en los sujetos afectados<sup>14</sup>. En los pacientes diabéticos, los rangos en que se presentan cada una de estas manifestaciones pueden variar. Los pacientes con pobre control de su enfermedad pueden presentar estos cambios incluso con niveles más altos de glucosa sérica, mientras que aquellos que se encuentran en tratamiento intensivo y mantienen niveles de glucosa sérica bajos pueden presentarlos con niveles menores o perder la capacidad de responder con mecanismos compensadores, que incluyen liberación de catecolaminas a la hipoglucemia<sup>14,15</sup>.

La hipoglucemia puede contribuir a la patogénesis de la demencia a través de varios mecanismos posibles. Se ha demostrado que la hipoglucemia grave recurrente resulta en daño cerebral<sup>14</sup>, con la vulnerabilidad preferencial que se encuentra en la corteza cerebral y hipocampo<sup>15</sup>. Algunas evidencias sugieren que el daño neuronal resultante de la hipoglucemia puede ser mejorada en comparación con DM 2 cerebros no DM 2, tal vez debido a metabolismo de la glucosa alterada o a través de deficiencia de insulina<sup>16</sup>. La hipoglucemia puede causar una pérdida de la homeostasis iónica o aumento de especies reactivas de oxígeno que puede conducir muerte neuronal por la proteína precursora amiloide y por daño directo<sup>17</sup>. Además, la insulina, la resistencia y la hiperinsulinemia pueden tener un papel en la neurodegeneración a través de la interrupción de la función normal de la insulina dentro de la corteza cerebral<sup>17</sup>. Pueden afectar el metabolismo de proteínas beta amiloide y tau y la hiperinsulinemia crónica pueden exacerbar los marcadores de inflamación y de estrés oxidativo en la enfermedad cerebrovascular como otro potencial mecanismo<sup>18</sup>. El hallazgo de microinfartos patológicos ha demostrado que contribuyen a la atrofia cerebral y deterioro cognitivo<sup>19</sup>.

Otros mecanismos involucrados en la hipoglucemia es la activación de los receptores de glutamato, producción de radicales libres de oxígeno, liberación del zinc neuronal, activación de la poli (ADP ribosa) polimerasa-1 (PARP-1) y transición de la permeabilidad mitocondrial que tienen como elemento común el daño oxidativo.<sup>20</sup> Como es sabido, el glutamato es el neurotransmisor excitador más abundante en el sistema nervioso central. Éste es liberado al espacio sináptico por exocitosis y puede activar dos tipos de receptores postsinápticos: los receptores ionotrópicos que son canales iónicos tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) y no NMDA, así como los receptores metabotrópicos que activan segundos mensajeros. En condiciones normales, el glutamato se captura del espacio sináptico por transportadores específicos localizados en la membrana plasmática de los astrocitos y en las neuronas. Cuando disminuye la glucosa por debajo de niveles fisiológicos, aumenta la liberación de glutamato al espacio sináptico y disminuye su



captación. El aumento de los niveles de glutamato y otros aminoácidos excitadores causa daño por excitotoxicidad al estimular prolongadamente los receptores postsinápticos. Este mecanismo de daño se ha identificado en el evento vascular cerebral, en coma hipoglucémico y en hemorragia cerebral.<sup>11</sup> Se ha comprobado que parte de los radicales libres se forman a nivel mitocondrial en periodos de hipoglucemia, pero la mayor cantidad se forma a nivel neuronal por activación de la oxidasa del dinucleótido fosfatado de nicotinamida y adenina (NADPH) (enzima que genera superóxido) similar a la de neutrófilos, que al activarse causa daño de neuronas vecinas. 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.<sup>17-20</sup> Nuevos estudios destacan que la cascada de eventos iniciados por hipoglucemia no se detiene con la corrección de glucosa<sup>21</sup>.

Sun, *et al.*<sup>20</sup> 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>20</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<sup>20-22</sup>.

La hipoglucemia severa puede dar como resultado secuelas neurológicas permanentes incluyendo la muerte celular neuronal, lo que puede acelerar el proceso de demencia. La hipoglucemia también aumenta la agregación plaquetaria y la formación de fibrinógeno, y esto puede acelerar el compromiso vascular en el cerebro. Los estudios previos han puesto de manifiesto que el coma hipoglucémico causa daño a receptores neuronales en el núcleo dentado, y células granulares en áreas del hipocampo, las regiones críticas para el aprendizaje y la memoria. Eventos repetidos de hipoglucemia podrían afectar a la cognición a través del daño a estas regiones, particularmente en los cerebros que pueden ser vulnerables debido a la vejez. La enfermedad cerebrovascular es también un posible mecanismo para la asociación entre los episodios de hipoglucemia y un mayor riesgo de demencia<sup>14-17</sup>.

La hipoglucemia es una consecuencia desde del exceso exógeno o endógeno de insulina, donde la asociación también puede reflejar los efectos directos de larga duración o recurrente hiperinsulinemia. La obesidad abdominal, una condición asociada con la hiperinsulinemia, se asocia con un mayor riesgo de demencia<sup>22</sup>. La hipoglucemia es también un marcador de gravedad de la diabetes, y la asociación de la hipoglucemia y la demencia podrían estar relacionadas con la gravedad o duración de la diabetes. Aunque ajustamos el tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial de la diabetes, comorbilidades que son indicativos de la gravedad y la duración de uso de la insulina, todavía es posible que la gravedad de la diabetes aumente el riesgo de demencia. Numerosos estudios han evaluado si interfiere la función cognitiva con la hipoglucemia, y algunos de éstos estudios sugieren que la hipoglucemia afecta ciertos dominios cognitivos mientras que otros no encontraron efectos<sup>17-23</sup>.

La investigación en adultos sin diabetes utilizando la resonancia magnética funcional como técnicas de imagen han demostrado que la hipoglucemia se asocia con una función cerebral alterada, y otros estudios en adultos con diabetes tipo 1 sugieren una asociación entre hipoglucemia y una mayor atrofia cortical, flujo sanguíneo cerebral alterado o ambas. Por el contrario, los hallazgos epidemiológicos sugieren que en los jóvenes adultos con diabetes tipo 1, los episodios hipoglucémicos no están asociados con mayor riesgo de deterioro cognitivo posterior con 18 años de seguimiento (edad media de 45 años en el seguimiento)<sup>22-23</sup>.

#### 1.2.3.1. FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo convencionales para la hipoglucemia iatrogénica se basan en un exceso relativo o absoluto de insulina, esto ocurre cuando<sup>24</sup>:

- Las dosis de insulina, secretagogos o sensibilizadores de insulina son excesivas, inadecuadas o inapropiadas para las comorbilidades que presenta el paciente.
- Se selecciona un secretagogo o sensibilizador de insulina con perfil farmacocinético inadecuado para el estado funcional y las comorbilidades del paciente.
- El suministro de glucosa exógena se encuentra disminuido, como cuando se olvidan de las comidas, el aporte de alimentos es insuficiente o durante el sueño por las noches.
- El consumo de glucosa se encuentra incrementado, como en el ejercicio o en enfermedades sistémicas agudas.
- El aclaramiento de la insulina está disminuido, como en la insuficiencia renal crónica.

Otros factores de riesgo asociados a la hipoglucemia son el compromiso fisiológico y de la respuesta contrarreguladora asociada a la caída de los niveles séricos de glucosa. El tratamiento agresivo para alcanzar niveles bajos de hemoglobina glucosilada y los antecedentes de hipoglucemia severa o inadvertida modifican los umbrales en que se produce la respuesta del organismo ante la disminución de la glucosa, incrementando la probabilidad de presentar nuevos eventos de hipoglucemia graves<sup>25</sup>. Existe información contradictoria del papel de la edad avanzada en el riesgo de presentar hipoglucemia.

En el estudio de cohorte retrospectiva realizado por Shorr, *et al*<sup>26</sup>., se encontró que la edad fue un factor de riesgo independiente para desarrollar hipoglucemia cuando se recibía tratamiento con sulfonilureas o insulina<sup>26-27</sup>. Sin embargo, cuatro años después, Miller, *et al*<sup>28</sup>., en un estudio transversal retrospectivo donde la edad promedio era de 60 años, encontraron que la edad avanzada no representaba un factor de riesgo para la hipoglucemia, atribuyéndolo a una menor proporción de pacientes de 64 años o más tratados con insulina, además de que esta población mostraba un mejor apego a la dieta<sup>28</sup>. El conocimiento de la enfermedad y sus complicaciones puede influir en el apego terapéutico y detección oportuna de problemas potencialmente graves.

El conocimiento de la DM2 y sus complicaciones en los adultos mayores suele ser pobre. En un estudio realizado en Hong Kong<sup>29</sup> se observó que a pesar de la educación de pacientes diabéticos que no habían presentado hipoglucemia, el conocimiento de los síntomas que la caracteriza era muy bajo y que éste disminuía con el paso del tiempo, lo que aumentó el riesgo de presentar episodios severos de hipoglucemia ante la incapacidad para identificar de forma temprana los síntomas asociados<sup>30</sup>.

En pacientes institucionalizados, las infecciones y la demencia también se encuentran asociados al riesgo de presentar hipoglucemia, aun incluso si los pacientes no son diabéticos. Por lo que es necesaria en esta población la monitorización constante de la glucosa para evitar episodios severos<sup>31</sup>.

### 1.2.3.3. DISFUNCIÓN AUTONÓMICA ASOCIADA A LA HIPOGLUCEMIA

Este término se refiere a los efectos que producen eventos recientes de hipoglucemia en la respuesta contrarreguladora y en el riesgo de presentar un episodio de hipoglucemia inadvertido. Es un fenómeno dinámico, no relacionado con la neuropatía autonómica, que puede ser inducido por hipoglucemias previas y revertido al evitar nuevos episodios, manifestándose como episodios de hipoglucemia iatrogénica recurrentes<sup>16</sup>.

Tradicionalmente descrito en la diabetes tipo 1, pero también observado en los pacientes con diabetes tipo 2 avanzada, la respuesta contrarreguladora a la hipoglucemia se ve afectada por disfunción del sistema nervioso autónomo. La disminución en la producción de insulina por las células beta disminuye la estimulación intra islotes de las células alfa, lo que se asocia con la ausencia de respuesta en la producción de glucagón ante la disminución de los niveles séricos de glucosa. Además, se producen alteraciones en la liberación de epinefrina (afectando los mecanismos de contrarregulación para la producción endógena de glucosa) y norepinefrina (afectando el desarrollo de síntomas de neuroglucopenia)<sup>17</sup>.

No sólo la DM2 avanzada se asocia con las alteraciones en la respuesta contrarreguladora a la hipoglucemia. En un estudio cuya meta era reducir la hemoglobina glucosilada por debajo de 7.0% por seis meses en pacientes con DM2 con edad promedio de 48 años, se encontró que los episodios de hipoglucemia afectaban la respuesta neuroendocrina al abolirse la liberación refleja epinefrina con la consecuente disminución en la percepción de síntomas. En estos pacientes en particular, no se observaron cambios en la liberación de otras hormonas como el glucagón, el cortisol, la hormona del crecimiento y la norepinefrina. Además, se evidenció que la respuesta contrarreguladora y la percepción de síntomas disminuían en los episodios subsecuentes<sup>18</sup>.

### EFFECTOS DEL ENVEJECIMIENTO EN LA RESPUESTA A LA HIPOGLUCEMIA

El envejecimiento se asocia con disminución de la intensidad y modificación de los síntomas que se producen por la hipoglucemia, a pesar de no existir evidencia de cambios significativos de la respuesta neuroendocrina entre sujetos jóvenes y adultos mayores de 65 años con diabetes mellitus<sup>19</sup>. En un estudio realizado en adultos mayores canadienses con y sin diabetes mellitus tipo 2, se observó que a pesar de producirse incrementos similares en glucagón, hormona del crecimiento y cortisol asociados a la hipoglucemia, ambos grupos mostraban una reducción similar en la percepción de los síntomas, por lo que percepción disminuida de la hipoglucemia no parece estar asociada con la diabetes mellitus<sup>20</sup>.

En caso de que la respuesta sintomática y contrarreguladora a la hipoglucemia se encuentre modificada por la edad avanzada, no se sabe a qué edad se producen estos cambios y si existe diferencia entre hombres y mujeres. Se debe considerar la variabilidad biológica del envejecimiento para no generalizar los cambios que se producen ante esta complicación independientemente si el individuo es o no diabético<sup>21</sup>.

#### 1.2.4. CUADRO CLÍNICO

Un episodio de hipoglucemia se puede cursar como asintomático o presentarse como ansiedad, palpitations, temblor, sudoración, hambre, parestesias y en caso de severidad se presentan datos neurológicos como alteración de la conducta, disfunción cognitiva, convulsiones y coma. Cuando la hipoglucemia es severa y prolongada, ésta puede causar daño cerebral permanente<sup>22-23</sup>.

Los síntomas de hipoglucemia se dividen en dos categorías:

- Síntomas neurogénicos (autonómicos): temblor, agitación, ansiedad, nerviosismo, palpitations, diaforesis, resequead de boca, hambre, palidez, dilatación pupilar.
- Síntomas neuroglucopénicos: confusión, inatención, irritabilidad, alteración en el lenguaje, ataxia, parestesias, cefalea, estupor, convulsiones, coma, déficit neurológico focal transitorio, muerte (si no es tratada)<sup>22</sup>. Los síntomas neurogénicos (autonómicos) se generan al disminuir los niveles de glucosa y permiten a los pacientes identificar que están sufriendo un episodio, estos síntomas son mediados por la liberación simpáticoadrenal de catecolaminas y de acetilcolina por las terminales simpáticas nerviosas. Los síntomas neuroglucopénicos se producen al consumirse las reservas de glucosa de las neuronas, estos síntomas suelen presentarse en los episodios severos y suelen ser identificados por terceras personas<sup>23</sup>.

#### 1.2.5 DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Actualmente para el diagnóstico de hipoglucemia se considera menor o igual a 70 mg/dl. Hace unos años se definía hipoglucemia por debajo de 54 mg/dl, pero se ha evidenciado que los mecanismos de defensa contra la hipoglucemia de una persona sin diabetes se ponen en marcha con una glucemia de 68 mg/dl, lo que ha llevado a la redefinición de hipoglucemia con una glucosa capilar o sérica de 70 mg/dL o menor en un adulto mayor, independiente de la presencia o no de síntomas asociados<sup>24</sup>.

Es necesario determinar la severidad del episodio de hipoglucemia para seleccionar el tratamiento inicial, independientemente del sitio donde se maneje al paciente (domicilio, servicio de urgencias u área de hospitalización). Se considera un episodio leve cuando el paciente presenta solamente síntomas neurogénicos y tiene capacidad para utilizar la vía oral para su manejo. Estos casos pueden ser manejados por la “regla de los 15”, útil para la capacitación de los pacientes en riesgo. La administración de 15 a 20 g de glucosa de absorción rápida incrementa en 15 min la glucosa sérica en 50 mg/dL aproximadamente. La dosis se puede repetir cada 15 a 20 min si persisten los síntomas de glucopenia. El efecto de la glucosa administrada es menor a dos horas, por lo que la administración de una colación después de la carga de glucosa es recomendada en aquellos pacientes que no comerán en la siguiente hora<sup>25</sup>. Un episodio de hipoglucemia es considerado severo cuando el paciente presenta síntomas neuroglucopénicos y es incapaz de tomar por vía oral la carga de bebida azucarada. El tratamiento indicado en estos casos es la administración intravenosa de un bolo de solución glucosada, se administran de 25 a 50 mL de una solución glucosada a 50% (12.5 a 25 g de glucosa) en bolo y se deberá revalorar la glucosa sérica o capilar 15 min después de su administración, en caso de persistir los síntomas o los niveles de hipoglucemia se deberá repetir la dosis de glucosa

intravenosa<sup>26</sup>. Los pacientes en que se documente hipoglucemia y no presenten síntomas neurogénicos o neuroglucopénicos, deberán ser clasificados como un episodio inadvertido el cual deberá ser manejado como un episodio severo.

El glucagón a dosis de 1 mg subcutáneo o intramuscular puede ser útil en casos de hipoglucemia refractaria al manejo, este tratamiento es particularmente práctico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ya que en los pacientes con DM 2 estimula la producción y liberación de insulina por lo que puede agravar el cuadro. Sin embargo, en pacientes con riesgo de hipoglucemia y antecedentes de episodios severos es recomendable capacitar a la familia en su aplicación como apoyo en el tratamiento prehospitalario<sup>27</sup>.

Ante la complejidad del paciente geriátrico, es prioritario detectar factores de riesgo que requieran modificación u otros procesos patológicos que hayan favorecido el evento de hipoglucemia. Se deberá descartar la presencia de infecciones o descompensación de enfermedades crónicas como la insuficiencia cardíaca y la hepatopatía crónica, es recomendable evaluar la función renal y detectar los medicamentos potencialmente inapropiados que propicien el descenso en los niveles séricos de glucosa<sup>27-28</sup>. Se deberán disminuir las dosis de los hipoglucemiantes orales y la insulina, algunas sulfonilureas como la glibenclamida requerirán ser suspendidas temporal o definitivamente y en pacientes frágiles se deberá evitar el uso de insulina rápida o análoga de insulina de acción ultrarrápida. Mediante una evaluación geriátrica integral, se identificarán alteraciones en la funcionalidad, la función cognitiva, el estado nutricional y las redes sociales y familiares. Cada uno de estos rubros compromete directa o indirectamente la capacidad del adulto mayor para tomar sus medicamentos en los horarios y dosis correctas, consumir una dieta con calidad y contenido calórico adecuado y conocer e identificar las manifestaciones clínicas de las complicaciones agudas que puede presentar la diabetes mellitus<sup>29</sup>.

#### 1.2.7. CONTROL DE GLUCEMIA

Ante los efectos en los umbrales de percepción de síntomas y del inicio de la respuesta contrarreguladora que produce la hipoglucemia, es necesario evitar esta complicación aguda. En aquellos pacientes que han presentado un episodio de hipoglucemia es recomendable mantener hasta por tres semanas el mínimo de glucosa en suero 150 mg/dL esperando un reajuste de los umbrales. Posteriormente se deberá realizar un control de los factores de riesgo para hipoglucemia, educar al paciente sobre su tratamiento, especialmente si utilizan insulina y estrategias de monitorización de glucosa capilar<sup>30-31</sup>. En el paciente anciano es necesario revalorar las metas de control, la American Geriatric Society recomienda que en adultos mayores sanos se mantenga la hemoglobina glucosilada en control estricto <7%, pero en el caso de los ancianos frágiles con mayor riesgo de presentar hipoglucemia la meta estándar o habitual se debe de mantener de 7-8%, considerando >8% un descontrol glucémico<sup>32</sup>.

Distintos medicamentos han mostrado un papel protector al preservar la respuesta contrarreguladora a la hipoglucemia, las metilxantinas (dentro de ellas la cafeína y la teofilina) evidencian incrementar las respuestas contrarreguladoras pero sólo por dos semanas después de iniciado su uso<sup>33</sup>. La metformina y la prostaciclina están siendo estudiadas por su papel en la activación de la proteína cinasa activada por AMP, una de las vías responsables de detectar la hipoglucemia e iniciar la respuesta contrarreguladora<sup>34,35</sup>.

### 1.2.7. COMPLICACIONES

Existe evidencia de que la hipoglucemia en los pacientes adultos mayores con diabetes mellitus 2 se encuentra asociada a una serie de desenlaces adversos que comprometen su funcionalidad y calidad de vida. La educación del paciente y el monitoreo constante, sobre todo en aquellos que reciben insulina, es imprescindible para evitar los efectos adversos asociados a esta complicación aguda, ya que permite predecir los eventos y prevenir que estos sean severos mediante la intervención temprana<sup>36-37</sup>.

#### **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 (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>38</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>39</sup>

En un meta-análisis que evaluó 7,047 personas con DM 2 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.<sup>40</sup>

#### **Funcionalidad**

La funcionalidad de los adultos mayores con DM 2 se relaciona con el control glucémico. En un estudio transversal en 43 pacientes con edad promedio de 76 años y DM 2, la hiperglucemia se asoció con mayor deterioro en las actividades instrumentadas de la vida diaria en comparación con los pacientes diabéticos controlados (P = 0.0002)<sup>41</sup>, sin embargo, no existen al momento estudios que evalúen el papel de la hipoglucemia en el mantenimiento de la función<sup>42-44</sup>.

El papel que juega la hipoglucemia en la etiopatogenia de los síndromes geriátricos, como las caídas y el delirium, dada las consecuencias en el estado funcional de estas entidades, permite establecer una relación indirecta entre los episodios de hipoglucemia y el deterioro en la funcionalidad de los ancianos diabéticos<sup>42</sup>.

## Caídas

Las actuales metas para los niveles de hemoglobina glucosilada incrementan el riesgo de hipoglucemia, aumentando el riesgo de caídas<sup>43</sup>. En un estudio prospectivo que incluyó 446 diabéticos con edad promedio de 73.6 años, seguidos en promedio por 4.9 años, se encontró que los niveles por debajo de 6% de hemoglobina glucosilada en aquellos tratados con insulina incrementaba 3.36 veces el riesgo de presentar una caída en comparación con los pacientes con hemoglobina glucosilada mayor a 8% (OR 4.36; IC a 95% 1.32-14.46), mientras que los niveles entre 6 y 7% incrementaban el riesgo en 31% (OR 1.31; IC a 95% 0.58-2.99), siendo la hipoglucemia el posible origen de estos eventos<sup>44</sup>. En esta población una hemoglobina glucosilada por debajo de 6% en pacientes en tratamiento con secretagogos no se relacionó con las caídas<sup>44-45</sup>. Sin embargo, complicaciones asociadas a la diabetes mellitus como neuropatía periférica, insuficiencia renal y déficit visual por retinopatía también incrementaban el riesgo de caerse, por lo que es necesario establecer un tratamiento adecuado que disminuya las complicaciones microvasculares y que asegure el mantenimiento de la funcionalidad, dado que las causas de las caídas son multifactoriales<sup>46</sup>.

### 1.2.7.1. DETERIORO COGNITIVO

#### FACTORES DE RIESGO

Los siguientes factores de riesgo pueden aumentar la probabilidad de desarrollar deterioro cognitivo. Algunos de estos factores se pueden modificar pero otros no.

|  |
|--|
| <b>FACTORES BIOLÓGICOS.</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Edad:</b> Principal factor de riesgo &gt;65 años</li><li>• <b>Sexo:</b> Mujer.</li></ul>  |
| <b>FACTORES GENÉTICOS/HEREDITARIOS.</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Síndrome de Down.</li><li>• Patrón de herencia dominante (1-5%) gen de la ApoE</li><li>• Gen TREM2.</li></ul>  |
| <b>FACTORES AMBIENTALES Y TÓXICAS</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hipoxia.</li><li>• Exposición al plomo, mercurio.</li><li>• Enfermedad de Wilson (cobre).</li><li>• Abuso de sustancias: alcohol, cocaína, inhalantes, alucinógenos.</li></ul>   |
| <b>FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Aterosclerosis.</li><li>• Cardiopatía isquémica.</li><li>• Diabetes Mellitus</li><li>• Hipertensión Arterial Sistémica</li><li>• Síndrome metabólico.</li><li>• Enfermedad cerebro vascular.</li><li>• Tabaquismo.</li></ul> |
| <b>TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS.</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Enfermedad de Alzheimer.</li></ul>   |

|  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos frontotemporales (afasia progresiva primaria, enfermedad de Pick).</li> <li>• Degeneración corticobasal.</li> <li>• Enfermedad por cuerpos de Lewy.</li> <li>• Enfermedad de Parkinson.</li> <li>• Enfermedad de Huntington.</li> <li>• Esclerosis múltiple.</li> </ul>  |
| <b>TRASTORNOS METABÓLICOS.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos mitocondriales.</li> <li>• Leucodistrofias.</li> <li>• Enfermedades por almacenamiento de lisosomas.</li> <li>• Alteraciones de la tiroides (hipotiroidismo, hipertiroidismo).</li> <li>• Hipoglucemias.</li> <li>• Alteraciones hidroelectrolíticas como Hipernatremia/Hiponatremia e Hipercalcemia /Hipocalcemia.</li> <li>• Hiperhomocisteinemia.</li> </ul> |
| <b>TRASTORNOS INFECCIOSOS.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asociada con el VIH.</li> <li>• Encefalopatías espongiiformes transmisibles (EET): Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ)</li> <li>• Meningitis y encefalitis por bacterias, virus y parásitos.</li> </ul>  |
| <b>FACTORES REVERSIBLES.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicamentos (fármacos anticolinérgicos y antimuscarínicos, antidepressivos tricíclicos, antihistamínicos de primera generación).</li> <li>• Deficiencias vitamínicas: B<sub>1</sub> (tiamina), B<sub>12</sub>(cobalamina).</li> <li>• Depresión.</li> <li>• Tumores cerebrales.</li> <li>• Hidrocefalia.</li> <li>• Síndromes paraneoplásicos.</li> </ul>                   |
| <b>OTROS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Traumatismos craneales.</li> <li>• Hematomas subdurales.</li> <li>• Enfermedades mentales (Esquizofrenia., Trastorno bipolar y de la personalidad)</li> </ul>  |

## EPIDEMIOLOGÍA

En Latinoamérica, se han reportado tasas de prevalencia de deterioro cognitivo que oscilan entre 3 y 6%: Uruguay (4.03%), Chile (5.96%) y Brasil (3.42%)<sup>49,50</sup>. En la población mexicana se espera un crecimiento explosivo de la población geriátrica y, en consecuencia, un aumento significativo de casos de deterioro cognitivo<sup>50</sup>. Actualmente se cuenta con algunos reportes clínicos sobre la presencia de 500 mil a 700 mil personas con demencia, de las cuales se estima que 25% no han sido diagnosticadas. Son pocos los reportes científicos sobre la prevalencia del deterioro cognitivo en la población mexicana. En un estudio realizado en la Ciudad de México<sup>51</sup>, se encontró una prevalencia de 4.7%, mientras que en otro realizado en una comunidad de Jalisco, se reportó 3.3 por mil habitantes. Algunas variables sociodemográficas que se han asociado con una mayor probabilidad de deterioro cognitivo son la edad, el género femenino y la baja escolaridad<sup>52</sup>.



## DIAGNÓSTICO.

Recientemente, el grupo de trabajo formado por el National Institute on Aging y la Alzheimer's Association ha realizado una revisión y actualización de los criterios diagnósticos de deterioro cognitivo leve (DCL) y demencia, así como de la enfermedad de Alzheimer <sup>54</sup>.

Según este grupo, el paciente con DCL se caracteriza por presentar déficits en una o más funciones cognitivas superiores tales como memoria, lenguaje, cálculo, orientación y juicio, manteniendo la independencia en las habilidades funcionales, acompañado de una preocupación del propio paciente o familiar. En la tabla se resumen los criterios diagnósticos, que contrastan con los que se han sugerido previamente en las últimas décadas. Clásicamente, se ha considerado el deterioro cognitivo como un síndrome caracterizado por la presencia de un déficit en el rendimiento de la memoria más acentuado al que cabría esperar como consecuencia de la edad, no repercutiendo en las actividades de la vida diaria<sup>55</sup>. Este concepto ha resultado un tanto confuso y, en ocasiones, ha sido etiquetado como demencia en estadio leve<sup>56</sup>. En otras ocasiones, al ser las manifestaciones de memoria las más destacadas clínicamente, pueden pasar desapercibidas otras manifestaciones más tempranas que no son tan fácilmente observables, y que pueden contribuir al infradiagnóstico del DCL. Aún mantiene una gran aceptación la clasificación propuesta por Petersen et, al.<sup>57</sup> que distingue cuatro tipos de DCL: DCL amnésico (afectación exclusiva de la memoria); DCL amnésico multidominio (alteración de otras funciones, además de la memoria, como, por ejemplo, lenguaje, funciones ejecutivas, función práxica, función gnósica, etc.); DCL no amnésico (afectación exclusivamente de una función que no sea la memoria); y DCL no amnésico multidominio (alteración de más de una función que no sea la memoria). Sin embargo, pese a las clasificaciones y criterios, el DCL no deja de ser un síndrome, con alteración del nivel cognitivo, que se sitúa entre un envejecimiento normal y la demencia, y cuyos límites, así como niveles de gravedad, siguen sin estar totalmente claros <sup>58,59</sup>

| <b>I. Criterios diagnósticos de deterioro cognitivo leve y de demencia.</b> |   |
|---|---|
| <b>Criterios diagnósticos de deterioro cognitivo leve.</b>                  | 1. Referir evidencia de preocupación respecto a un cambio en la cognición, en comparación con el estado previo del paciente.  |
|   | 2. Presentar alteración en una o más funciones cognitivas (incluyendo memoria, función ejecutiva, atención, lenguaje y habilidades visoespaciales).                                 |
|   | 3. Preservar la independencia en las habilidades funcionales, aunque presente errores o le cueste más tiempo realizar las tareas más complejas (p. ej., pagar cuentas, comprar...). |
|   | 4. No presentar evidencia de demencia   |
|   | 1. Interferencia en la funcionalidad en el trabajo y actividades cotidianas.  |
|   | 2. Declive en el funcionamiento y ejecución en comparación con estadios anteriores.   |

|   |   |
|---|---|
| <b>Criterios diagnósticos de demencia</b> | 3. No puede ser explicado por delirio o un trastorno mayor psiquiátrico.  |
|   | 4. Deterioro cognitivo diagnosticado y objetivado mediante una evaluación neuropsicológica y una entrevista con el paciente y un informante.  |
|   | 5. Se debe presentar alteración en, al menos, dos de las siguientes funciones:<br>– Alteración en la adquisición y recuerdo de nueva información.<br>– Alteración en el razonamiento, ejecución de tareas complejas y juicio pobre.<br>– Alteración de las habilidades visoespaciales.<br>– Alteración en las funciones del lenguaje. |
|   | 6. Cambios en la personalidad, conducta o comportamiento  |

El grupo de trabajo del *European Consortium on Alzheimer's Disease* (EADC) sobre Deterioro Cognitivo Leve realizó en marzo de 2006 una revisión crítica del concepto<sup>60</sup>, proponiendo un procedimiento nuevo de diagnóstico con tres pasos diferenciados:

En primer lugar, el Deterioro Cognitivo Leve (DCL) debería corresponderse con lo siguiente:

1. Quejas cognoscitivas procedentes del paciente y/o su familia.
2. El sujeto y/o el informador refieren un declive en el funcionamiento cognoscitivo en relación con las capacidades previas durante los últimos 12 meses.
3. Trastornos cognoscitivos evidenciados mediante evaluación clínica: deterioro de la memoria y/u otro dominio cognoscitivo.
4. El deterioro cognoscitivo no tiene repercusiones principales en la vida diaria, aunque el sujeto puede referir dificultades concernientes a actividades complejas del día a día.
5. Ausencia de demencia.

Estos 5 criterios hacen posible identificar un "Síndrome de DCL", lo que constituye el primer paso del procedimiento diagnóstico<sup>61</sup>. En segundo lugar, ha de reconocerse el subtipo de DCL: amnésico, no amnésico de múltiples dominios cognoscitivos, o no amnésico de un solo dominio cognoscitivo (distinto de la memoria). Finalmente, debe ser identificado el subtipo etiopatogénico<sup>62</sup>.

El procedimiento diagnóstico propuesto por el EADC hará posible identificar a pacientes con un riesgo elevado de progresión hacia la demencia, y también establecer estrategias terapéuticas específicas más adaptadas a estadios precoces, junto con un manejo global más estructurado<sup>63-64</sup>.

### 1.3 INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN EN RELACIÓN AL DETERIORO COGNITIVO

Habitualmente, la evaluación de un paciente del que se sospecha que tenga afectación cognitiva se realiza mediante pruebas de rastreo cognitivo, o test de cribado, que, en la medida de lo posible, estén poco influidas por factores de tipo sociocultural<sup>65</sup>. La finalidad de estas pruebas es facilitar la detección de manifestaciones provocadas por la alteración de alguna función superior mediante escalas de fácil y rápida aplicación (5-10 minutos) y corrección, y, por lo tanto, poder aplicarse como medio de cribado<sup>66</sup>. Estos instrumentos pueden objetivar esta sospecha, pero, para ello, es necesario estar familiarizado con su aplicación e interpretación. Estas pruebas pueden permitir realizar una detección precoz, que va a resultar de beneficio clínico para el paciente, puesto que se inicia más temprano su tratamiento, y de beneficio económico para la comunidad<sup>67</sup>. No obstante, los test de rastreo son pruebas orientativas, pero no de diagnóstico clínico, el cual debe basarse en un estudio pormenorizado de las funciones cognitivas por parte de especialistas<sup>65-67</sup>.

Los diferentes tipos de test de rastreo (generales, específicos y para un subtipo de DCL) se utilizan en el cribado., sin embargo, parece no haber un consenso sobre qué prueba o pruebas utilizar en su detección<sup>68</sup>., así mismo se observa que ningún test por sí solo es capaz de cribar con una alta eficacia el deterioro cognitivo. Como ejemplo de test de rastreo general se tiene el MMSE (*Mini Mental State Examination*) de Folstein<sup>69</sup>, que mediante 11 apartados con ítems diferentes, realiza una exploración general del estado mental del sujeto, se detecta y sigue la evolución del deterioro cognitivo. Es cierto que la interpretación de sus resultados depende de factores como la edad y el nivel educativo, pero en general, los pacientes que presentan déficit cognitivo en dos o más áreas suelen obtener una puntuación inferior a 24<sup>69</sup>.

El MoCA *Montreal Cognitive Assessment*<sup>70</sup>; es un test diseñado especialmente para el cribado del DCL y que presenta buenos niveles de sensibilidad y especificidad, pero, al igual que los demás test, fue creado bajo los criterios de Petersen de 1999<sup>57</sup>. En un estudio posterior<sup>71</sup> se ha aplicado usando los criterios actualizados en 2004, lo que ha llevado a una disminución de dichos niveles en la detección del DCL. Por tanto, y considerando la reciente actualización del National Institute on Aging y la Alzheimer's Association<sup>54</sup>, actualmente no hemos encontrado ningún test que realmente se adapte a las nuevas tendencias de investigación y que permita cribar eficazmente el DCL<sup>66-68</sup>.

Los Test de rastreo específico se centran en una exploración más concreta de una función, aunque en su realización se pongan en marcha otras funciones. Un ejemplo sería el test del reloj<sup>72</sup>: aunque su principal objetivo es la evaluación de la habilidad visuoconstructiva, también puede valorar la capacidad de planificación, organización e incluso memoria. Los Test de rastreo de un subtipo de DCL son los test breves que tienen la finalidad de detectar un subtipo de DCL. Entre éstos, predominan los test de DCL de tipo amnésico, como el *Memory Alteration Test*<sup>73</sup>. El CDR (*Clinical Dementia Rating*) de Hughes<sup>74</sup> es una escala que permite evaluar ese continuum desde el sujeto normal (CDR 0) y la demencia cuestionable (CDR 0.5) hasta la demencia leve (CDR 1), moderada (CDR 2) y severa o grave (CDR 3). En esta escala, algunos investigadores interpretan que el Deterioro Cognitivo Leve se correspondería con un CDR 0.5, mientras que otros consideran que el CDR 0.5 englobaría también al Alzheimer incipiente<sup>75</sup>. El GDS (*Global Deterioration Scale*) de Reisberg<sup>76</sup> clasifica a los pacientes desde un GDS 1 (normalidad), pasándose a un GDS 2 (sujeto normal con deterioro subjetivo de su memoria), GDS 3 (demencia leve), y GDS 4 a GDS 7 (estadios de demencia más graves).

#### 1.4 ANTECEDENTE CIENTÍFICO EN RELACIÓN A HIPOGLUCEMIA, CONTROL GLUCÉMICO ESTRICTO Y SU ASOCIACIÓN CON DETERIORO COGNITIVO EN ADULTOS MAYORES DE 65 AÑOS.

En un estudio de cohorte longitudinal<sup>77</sup> que incluyó a 16,667 pacientes con edad promedio de 65 años y diabetes mellitus tipo 2, se dio seguimiento en cuanto a su evaluación inicial el cual no habían reportado demencia, deterioro cognitivo leve o cualquier queja de memoria. Dicho estudio concluyó que el haber presentado en cuatro años de seguimiento un episodio de hipoglucemia incrementó el riesgo de desarrollar demencia (HR 1.26; IC a 95% 1.10-1.49), con dos episodios registrados el riesgo se incrementaba (HR 1.80; IC a 95% 1.37-2.36) y con tres o más episodios se incrementaba en 94% (HR 1.94; IC a 95% 1.42-2.64)<sup>77</sup>.

El tratamiento intensivo para obtener un control glucémico estricto se asocia a un mayor riesgo de hipoglucemia grave. En el estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), la edad del paciente fue un factor predictivo significativo para el desarrollo de hipoglucemia grave, aumentando un 3 % el riesgo por cada año de incremento de la edad basal<sup>78</sup>. Los estudios ACCORD40 y VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) han demostrado que la hipoglucemia grave es un predictor independiente de mortalidad, por lo que un objetivo prioritario del tratamiento del paciente anciano con diabetes debe ser la evitación de hipoglucemias <sup>79</sup>.

La hipoglucemia asociada al tratamiento de la DM2 con fármacos secretagogos (sulfonilureas, glinidas) o con insulina es más frecuente y a menudo más grave en pacientes ancianos, y tiene consecuencias potencialmente más graves (incluidas caídas, fracturas, deterioro cognitivo, arritmias y episodios cardiovasculares). En los pacientes ancianos con hipoglucemia suelen predominar los síntomas neuroglucopénicos (confusión, desorientación). El riesgo de consecuencias adversas se incrementa por la menor percepción de los síntomas autonómicos y neuroglucopénicos de la hipoglucemia que ocurre en edades avanzadas<sup>77</sup>.

La revisión 2013 de Cochrane que incluyó 28 ensayos controlados aleatorios llegó a la conclusión de que el control intensivo (en 18 717 pacientes) no disminuyó la mortalidad cardiovascular en comparación con el control de la glucosa tradicional (en 16 195 pacientes), y aumentó el riesgo de hipoglucemia grave y eventos adversos <sup>78</sup>.

Kristine Yaffe, de la Universidad de California, de San Francisco (UCSF), en Estados Unidos, estudió a 783 adultos mayores con DM, con una edad media de 74 años. Durante los 12 años de seguimiento que se emplearon en esta investigación, 61 pacientes (7,8%) tuvieron un evento hipoglucémico informado y 148 (18,9%) desarrollaron demencia. “La hipoglucemia ocurre comúnmente en pacientes con diabetes mellitus (DM) y puede influir negativamente en el rendimiento cognitivo. El deterioro cognitivo a su vez, puede poner en peligro la gestión de DM y llevar a la hipoglucemia”<sup>79</sup>, según destacan los expertos del estudio.

Los pacientes que experimentaron un episodio hipoglucémico tenían un riesgo dos veces mayor de desarrollar demencia en comparación con aquellos que no sufren un evento hipoglucémico (34,4% frente a 17,6%)<sup>78</sup>. Los adultos mayores con DM 2 que desarrollaron demencia registraron un mayor riesgo de padecer un evento hipoglucémico posterior en comparación con los que no desarrollaron demencia (14,2% frente a 6,3%)<sup>79</sup>.

“Entre los adultos mayores con DM 2 que no tenían evidencia de deterioro cognitivo al inicio del estudio, se encontró que la hipoglucemia clínicamente significativa se asocia con un riesgo dos veces mayor de desarrollar demencia. Del mismo modo, los participantes con demencia poseían más probabilidades de experimentar un evento hipoglucémico grave”, concluyen los autores<sup>78,79</sup>. “La asociación se mantuvo incluso después de ajustar por edad, sexo, nivel educativo, raza / origen étnico, las comorbilidades y otras variables.

Estos resultados proporcionan evidencia de una asociación recíproca entre la hipoglucemia y la demencia en los adultos mayores con diabetes mellitus<sup>80</sup>. Entre los adultos mayores con DM que estaban sin evidencia de deterioro cognitivo al inicio del estudio, encontraron que la hipoglucemia clínicamente significativa se asoció con un mayor riesgo 2 veces mayor de desarrollar demencia y un número necesario para dañar de 5.9. Del mismo modo, los participantes con demencia tenían más probabilidades de experimentar un evento hipoglucémico grave, con un número necesario para dañar de 12.7. La asociación se mantuvo incluso después de ajustar por edad, sexo, nivel educativo, raza / origen étnico, las comorbilidades y otras covariables. Estos resultados proporcionan evidencia de una asociación recíproca entre la hipoglucemia y la demencia en los adultos mayores con DM 2<sup>78-80</sup>.

Los estudios previos de la hipoglucemia y el deterioro cognitivo en adultos mayores han tenido resultados mixtos. Los resultados de un estudio<sup>81</sup> retrospectivo realizado al norte de California en Kaiser, demostró casi 2 veces mayor riesgo de demencia entre los adultos mayores con DM 2 que tenían un historial de 1 o más episodios de hipoglucemia. El riesgo fue aún mayor para aquellos con múltiples episodios. Del mismo modo, un estudio<sup>82</sup> de la sección transversal de base poblacional encontró que una historia de vida de hipoglucemia grave se asocia a peor cognición a finales de la vida, independiente de la cognición premórbida. Se decidió posteriormente, con base a estos previos estudios, iniciar una investigación prospectiva de hipoglucemia grave y demencia entre los adultos mayores que estaban inicialmente libres de deterioro cognitivo, con el objetivo de permitir una mejor evaluación de la temporalidad y en el que fue capaz de evaluar el posible escenario preclínico de deterioro cognitivo asociado con un mayor riesgo de hipoglucemia grave y, a su vez, con el riesgo de demencia<sup>83</sup>. Como conclusiones se argumentó que, después del ajuste por cambios en la función cognitiva global, la hipoglucemia grave se mantuvo asociado con el riesgo de desarrollar demencia<sup>82,83</sup>.

En contraste, el estudio de Fremantle<sup>84</sup> de la diabetes no encontró ninguna evidencia de que una historia de hipoglucemia se asociara con el deterioro cognitivo en adultos mayores con cognición normal al inicio del estudio, a pesar de la corta duración del seguimiento puede haber limitado la capacidad de detectar diferencias. En el estudio de Control y Complicaciones de la Diabetes<sup>85</sup> tampoco se encontró una asociación entre la hipoglucemia y el deterioro cognitivo en adultos más jóvenes con DM tipo 1., los resultados variables posiblemente pueden ser debido a diferencias en los datos demográficos de cohortes, la frecuencia o gravedad de la hipoglucemia, o la edad a la que el evento de hipoglucemia ocurrió. Las personas mayores tienen una mayor incidencia de hipoglucemia y pueden ser más susceptibles a los efectos cognitivos adversos que los más jóvenes<sup>85</sup>. La hipoglucemia en el factor edad también puede influir en la cognición dependiendo de la salud del cerebro en general, condiciones patológicas subyacentes quizá agravantes o desencadenantes en la aparición de procesos neurodegenerativos<sup>86</sup>.

El hallazgo de la hipoglucemia con un mayor riesgo de demencia se suma a una cantidad pequeña de literatura que demuestra una mayor incidencia de hipoglucemia con una

alteración en la función cognitiva.<sup>80-86</sup> Sin embargo, hasta donde sabemos, ningún estudio anterior conocido ha evaluado prospectivamente la asociación entre la demencia y la hipoglucemia grave entre un grupo diverso de personas de edad avanzada inicialmente libres de demencia. El mayor riesgo de hipoglucemia entre las personas con demencia puede reflejar dificultades en el manejo de la insulina e incapacidad para la administración de medicación oral<sup>87</sup>. La disfunción cognitiva, incluyendo la demencia y las formas más leves de deterioro, también puede retrasar el reconocimiento de los síntomas de la hipoglucemia e interferir con la capacidad del paciente para responder con medidas correctivas. Los adultos mayores han demostrado ser menos conscientes de los síntomas de la hipoglucemia que las personas más jóvenes; sin embargo, se desconoce si esto es más notable entre las personas con deterioro cognitivo<sup>88</sup>. Se necesitan más estudios para identificar los factores de riesgo y las estrategias de acción eficaces para reducir la incidencia de hipoglucemia en personas mayores con demencia, así como en aquellos con formas menos graves de deterioro cognitivo<sup>89</sup>.

Los resultados previos enfatizan la importancia de la función cognitiva en el manejo clínico de los adultos mayores con DM tipo 2. Ciertos medicamentos conocidos para llevar a un mayor riesgo de hipoglucemia, como secretagogos de insulina y algunas sulfonilureas<sup>26</sup>, pueden ser inadecuadas para los pacientes de edad avanzada con o en riesgo de deterioro cognitivo. Mientras que los médicos deben ser conscientes del mayor riesgo de hipoglucemia en pacientes con demencia ya que los síntomas de la hipoglucemia en los adultos mayores podrían ser mal interpretados, retrasar el tratamiento., deben también tener en cuenta las implicaciones para el manejo y cuidado de los pacientes con niveles más bajos y subclínicos de la disfunción cognitiva<sup>27,88</sup>.

## **2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La DM2 es una patología catastrófica y letal, que representa la segunda causa de muerte en nuestro país la cual se asocia a múltiples complicaciones secundarias a hiperglucemia. Sin embargo, en la actualidad las metas de control en los adultos mayores deben ser reevaluadas, ya que controles glucémicos estrictos se han asociado a eventos de hipoglucemia y a un incremento en el riesgo de demencia en este grupo de edad, lo cual hace necesaria la exploración de la asociación entre control glucémico estricto y deterioro cognitivo y demencia. Los eventos hipoglucémicos implican déficit de nutrientes que recibe el cerebro, regulación probablemente baja de diferentes marcadores de la plasticidad neuronal y aumento de la cantidad de glutamato, neurotóxico secretado cuando la hipoglucemia es leve., si la hipoglucemia es más grave puede requerir hospitalización y puede resultar en coma hipoglucémico, daño cerebral, o ambos, y puede afectar la integridad de la barrera hematoencefálica. A pesar de estas consecuencias, los posibles efectos de hipoglucemia severa sobre el riesgo posterior de demencia no han sido evaluados a nivel de población.

El tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano representa un importante reto tanto desde el punto de vista clínico como del de la salud pública. El envejecimiento poblacional está condicionando un marcado incremento de la pandemia de diabetes en las personas de edad avanzada. Sin embargo, existen pocas evidencias científicas que apoyen el tratamiento más adecuado de la diabetes en los ancianos mexicanos. Dada la gran heterogeneidad de la población anciana, que incluye a sujetos con muy diferente

capacidad funcional y cognitiva, diversa comorbilidad y con muy distinta expectativa de vida, resulta crucial realizar una valoración global del anciano desde una perspectiva biopsicosocial y abordar integralmente los factores de riesgo vascular, planteando unos objetivos personalizados de control glucémico.

Los objetivos generales de control glucémico ( $HbA_{1c} < 7\%$ , glucemia basal  $< 130$  mg/dL y posprandial  $< 180$  mg/dL) no siempre son aconsejables en la población anciana. Los objetivos de control glucémico en personas de edad avanzada deben individualizarse, realizando un análisis del riesgo-beneficio del tratamiento antidiabético basado en el estado funcional y cognitivo del paciente, su comorbilidad, el riesgo de hipoglucemias, su capacidad de autocuidado y su expectativa y calidad de vida. No existe acuerdo entre las diferentes guías en cuanto al objetivo de  $HbA_{1c}$  en los pacientes ancianos, que oscila entre el 7 y el 9 %.

En conclusión, en ancianos con buena situación funcional y cognitiva, con una expectativa de vida suficiente para beneficiarse de un control glucémico adecuado y buena disponibilidad para asumir el tratamiento, se podría plantear un plan de educación diabetológica y los mismos objetivos de control glucémico que en los adultos más jóvenes, evitando siempre el desarrollo de hipoglucemias. En cambio, en pacientes frágiles, con múltiples comorbilidades, alto riesgo de hipoglucemia o con una esperanza de vida inferior a 5 años, puesto que tienen menos probabilidades de beneficiarse de la reducción del riesgo de complicaciones vasculares y tienen más posibilidades de sufrir efectos adversos graves como hipoglucemias, deben perseguirse objetivos menos estrictos, siendo aceptable una  $HbA_{1c}$  del 7.6-8.5 %, con objeto de evitar tanto las hipoglucemias como las complicaciones de la hiperglucemia.

En pacientes ancianos, en quienes mejorar la calidad de vida es el objetivo primordial, el peso de los potenciales efectos adversos farmacológicos y sus consecuencias a corto y medio plazo puede superar los posibles beneficios del tratamiento (sobre todo, si se trata de variables subrogadas como la proteinuria), lo cual debe tenerse en cuenta en la toma de decisiones, especialmente en los individuos muy ancianos (mayores de 85 años).

Mejorar la calidad de vida, preservar la seguridad del paciente y evitar los efectos adversos del tratamiento antidiabético deben ser objetivos básicos. Dada la mayor predisposición de los adultos mayores a las hipoglucemias y sus graves consecuencias en esta población, deberían priorizarse las terapias antidiabéticas que minimicen el riesgo de episodios hipoglucémicos.

### **3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

**¿Existe asociación entre control glucémico estricto y deterioro cognitivo en pacientes adultos mayores portadores de DM 2?**

## **4 JUSTIFICACIÓN.**

El deterioro cognitivo es una complicación asociada de la diabetes poco estudiada en México y no bien reconocida. Si pretendemos analizar esta cuestión, la principal dificultad que encontramos al revisar las publicaciones sobre el tema, y que explica la presencia de resultados contradictorios, radica en los diferentes aspectos cognitivos estudiados, las diversas herramientas utilizadas (pruebas neuropsicológicas distintas, electroencefalograma [EEG], resonancia magnética cerebral [RNM], tomografía por emisión de positrones [PET], tomografía computarizada de emisión monofotónica [SPECT]), las distintas poblaciones analizadas (diabetes tipo 1 [DM1] y tipo 2 [DM2], diferentes rangos de edad) y la ausencia de corrección para factores potenciales de confusión como el tabaquismo o el consumo de alcohol o las patologías concomitantes como la hipertensión arterial (HTA), la enfermedad vascular y la depresión. Y todo ello íntimamente relacionado con las capacidades cognitivas de un sujeto. Pese a ello, existen evidencias, fruto de estudios transversales y longitudinales, de que los pacientes con diabetes, especialmente con DM2, tienen mayor riesgo de desarrollar alteraciones cognitivas y demencia que la población general. Si a esto le añadimos el aumento de prevalencia de la diabetes, de algunas demencias como la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular y el envejecimiento de la población (con el deterioro cognitivo asociado a la edad) podemos intuir la relevancia del problema.

A pesar de que el tratamiento de la diabetes en el paciente anciano representa un importante problema de salud pública, resulta sorprendente la escasa atención que ha recibido el tratamiento de la diabetes en esta población mexicana y la escasez de ensayos clínicos específicos en pacientes ancianos, especialmente con deterioro funcional, que analicen la relación riesgo-beneficio del tratamiento antidiabético intensivo a largo plazo en esta población. El objetivo de este proyecto de investigación es facilitar la toma de decisiones y mejorar la calidad de los cuidados de los pacientes ancianos con diabetes.

## **5. OBJETIVOS.**

### **5.1. OBJETIVOS GENERALES**

1. Determinar si existe asociación entre control glucémico estricto y el grado de deterioro cognitivo en pacientes adultos mayores portadores de DM2.

### **5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1.- Determinar la frecuencia de control glucémico estricto (Hb glucosilada), control habitual (Hb glucosilada) y descontrol glucémico (Hb glucosilada) en adultos mayores de 65 años, portadores de DM2

2.-Determinar el número de eventos de hipoglucemia anuales presentes en los pacientes control glucémico estricto.



- 3.-Conocer la frecuencia de eventos de hipoglucemia de acuerdo al tipo de tratamiento (oral y/o insulina) para control glucémico.
- 4.- Evaluar si existe asociación entre el número de eventos de hipoglucemia y el grado de deterioro cognitivo en pacientes adultos mayores portadores de DM2.
- 5.-Determinar el nivel de deterioro cognitivo en pacientes adultos mayores con DM tipo 2.

## **6. HIPÓTESIS.**

### **6.1. HIPÓTESIS ALTERNA**

- 1.- Existe asociación entre control glucémico estricto y deterioro cognitivo en pacientes adultos mayores de 65 años de edad portadores de DM tipo 2.
- 2.-En pacientes con control glucémico estricto (HbA1C menor de 7%) presentan mayor frecuencia de deterioro cognitivo.

### **6.2. HIPÓTESIS NULA**

- 1.- No hay asociación entre control glucémico estricto y deterioro cognitivo en pacientes adultos mayores de 65 años de edad portadores de DM tipo 2.
- 2.- En pacientes con control glucémico estándar (HbA1C de 7-8%) presentan menor frecuencia de deterioro cognitivo.

## **7. MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **7.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN**

Transversal analítico

### **7.2. POBLACIÓN O UNIVERSO DE ESTUDIO**

Adultos mayores de 65 años de edad derechohabientes de la UMF 28 portadores de Diabetes Mellitus tipo 2.

### 7.3. MUESTRA.

Para el cálculo de tamaño de muestra, se utilizó la fórmula para diferencia de proporciones, con un IC de confianza del 95%, un poder del 80%, con una frecuencia del evento (Deterioro cognitivo) de 14.2% en el grupo de pacientes con presencia de control estricto y con una frecuencia esperada del evento (Deterioro cognitivo) de 6.3% en el grupo de pacientes sin control glucémico estricto, obteniéndose una n total de 460 participantes. Para el cálculo de tamaño de muestra se utilizó el programa Epi Info StatCalc.

La muestra estuvo conformada por diabéticos mayores de 65 años en tratamiento farmacológico oral y con insulina, derechohabientes de la UMF 28. Se obtuvo del expediente clínico electrónico las respectivas historias clínicas con los siguientes datos: edad, sexo, existencia de comorbilidades, fecha de diagnóstico de la diabetes, tratamiento previo y actual, así como los valores de los últimos 3 meses de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>).

Se solicitó al paciente que contestara una serie de preguntas donde se cuestionó con qué frecuencia y número de eventos de hipoglucemia presentó en el último año, síntomas, signos o ambos sugestivos de hipoglucemia: autonómicos o adrenérgicos (temblor, agitación, ansiedad, nerviosismo, palpitaciones, diaforesis, resequedad de boca, hambre, palidez, dilatación pupilar), neuroglucopénicos: confusión, inatención, irritabilidad, alteración en el lenguaje, ataxia, parestesias, cefalea, estupor, convulsiones, coma, déficit neurológico focal transitorio., considerándose todas éstas como manifestaciones de un evento hipoglucémico. Se anexó, a estas preguntas, el MiniMental de Folstein (MMSE).

### 7.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.

#### 7.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Portadores de DM 2, mayores de 65 años de edad, derechohabientes al IMSS, adscritos a UMF No. 28.
- En tratamiento farmacológico oral para DM2 con uso de los siguientes medicamentos: biguanidas, sulfonilureas, tiazolidinedionas, Inhibidores de la alfa-glucosidasa e insulina (Lispro, Aspart, Inmediata, Regular, NPH, Detemir, Glargina).
- Con hemoglobina glucosilada registrada en el expediente o en laboratorio en los últimos 3 meses.
- Que aceptaron participar y firmaron el consentimiento informado.

#### 7.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes con exposición crónica a plomo, mercurio o cobre.
- Con abuso de sustancias como alcohol, cocaína, inhalantes, alucinógenos.
- Cardiopatía isquémica.
- Enfermedad cerebro vascular.
- Hepatopatías crónicas

- Enfermedades neurodegenerativas (Enfermedad de Alzheimer, trastornos frontotemporales, degeneración corticobasal, enfermedad por cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, Esclerosis Múltiple).
- Enfermedades metabólicas como trastornos mitocondriales, leucodistrofias, enfermedades por almacenamiento de lisosomas, alteraciones de la tiroides (hipotiroidismo, hipertiroidismo), hiperhomocisteínemia., alteraciones hidroelectrolíticas (sodio, cloro).
- Infecciones como VIH, encefalopatías por priones (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob [ECJ]), meningitis, encefalitis bacteriana, viral y por parásitos.
- Prescripción crónica de fármacos anticolinérgicos y antimuscarínicos, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos de primera generación.
- Deficiencias de vitaminas como B1 (tiamina) y B12 (cobalamina).
- Depresión.
- Tumores cerebrales.
- Hidrocefalia.
- Síndromes paraneoplásicos
- Traumatismos craneales.
- Hematomas subdurales.
- Enfermedades mentales (Esquizofrenia, trastorno bipolar, de la personalidad
- Síndrome de fragilidad

#### 7.4.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

Pacientes que no contestaron más del 90% del instrumento MMSE (*Mini Mental State Examination*) en el apartado correspondiente a funciones cognitivas.

#### 7.5. VARIABLES.

##### 7.5.1. DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

###### 7.5.1.1. VARIABLES INDEPENDIENTES.

#### A. HEMOGLOBINA GLUCOSILADA.

##### ▪ **Definición conceptual:**

Grupo de sustancias que se forman a partir de reacciones bioquímicas entre la hemoglobina A (HbA) y algunos azúcares presentes en la circulación sanguínea. El contacto permanente del eritrocito con otras sustancias, en particular con azúcares como la glucosa, hace que ésta las incorpore a su estructura molecular proporcionalmente con la concentración de estas sustancias en el torrente sanguíneo y durante el lapso de vida de la célula. Hay una relación directa entre el porcentaje de la HbA1c y el promedio de glucosa sérica porque la glicación de la hemoglobina es un proceso relativamente lento, no-enzimático, que sucede durante los 120 días de la vida media del eritrocito y que termina en la glicación irreversible de la hemoglobina de los glóbulos rojos hasta su muerte, por lo que se ha dicho que la HbA1c refleja la glucemia media del individuo en los tres a cuatro meses previos a la toma de la muestra.

- **Definición operacional:**  
Para fines de esta investigación se obtuvo del expediente electrónico o del laboratorio de la UMF 28 en un periodo no mayor a 3 meses.
- **Tipo de variable:** Cuantitativa
- **Indicador:** Valor de Hemoglobina glucosilada.

## B. CONTROL GLUCEMICO.

- **Definición conceptual:** Se conceptualizó dentro de los objetivos recomendados por la American Geriatric Society en el tratamiento para adultos mayores sanos con control glucémico estricto hemoglobina glucosilada <7%, para ancianos frágiles con mayor riesgo de presentar hipoglucemia, hemoglobina glucosilada estándar 7-8%, considerando >8% descontrol glucémico.
  - **Definición operacional:** Los controles glucémicos (nivel de hemoglobina glucosilada) se obtuvieron del expediente clínico electrónico.
- **Tipo de variable:** Cualitativa nominal
- **Indicador:**
  - 1.- Control glucémico estricto: HbA1c <7%
  - 2.- Control glucémico estándar o habitual: HbA1c 7-8%
  - 3.- Descontrol: HbA1c >8%

## C. EPISODIOS DE HIPOGLUCEMIA EN EL ÚLTIMO AÑO.

- **Definición conceptual:** Para fines conceptuales, se utilizó la tríada de Whipple, que define la hipoglucemia como un síndrome clínico caracterizado por una glucemia plasmática baja, que produce un cortejo sintomático que revierte al normalizar la glucemia:
  1. Síntomas, signos o ambos sugestivos de hipoglucemia (a. Adrenérgicos o autonómicos: sudoración, ansiedad, temblor, taquicardia, palpitations, hambre, debilidad, inquietud, irritabilidad, palidez. b. Neuroglucopénicos: convulsiones, fatiga, síncope, cefalea, cambios en el comportamiento, trastornos visuales (diplopía, visión borrosa), hemiplejía, lentitud, dificultad para hablar, somnolencia, confusión mental, comportamiento anormal, delirio, negativismo, psicosis, convulsiones, focalidad neurológica.)
  2. Una concentración de glucosa plasmática baja
  3. Resolución de los síntomas o signos después de que la concentración de glucosa plasmática aumenta y/o se normalice.
- **Definición operacional:**  
Para fines de este estudio se determinó el número de eventos de hipoglucemia en el último año a través de la presentación de diversos síntomas como temblor, agitación, ansiedad, palpitations, diaforesis, resequead de boca, palidez, irritabilidad (síntomas autonómicos), alteración en el lenguaje, ataxia, parestesias, cefalea, estupor, convulsiones, déficit neurológico focal transitorio (síntomas neuroglucopénicos)., corroborándose con un nivel de glucemia baja <70 mg/dL., y resolución de dichos síntomas después de la administración de glucosa.

- **Tipo de variable:** Cuantitativa
- **Indicador:** Número de episodios de hipoglucemia.

#### D. GRADO DE SEVERIDAD DE HIPOGLUCEMIA.

- **Definición conceptual:** Se evaluó el grado de intensidad del efecto de la hipoglucemia que presentaron a nivel de órganos y sistemas y su expresión mediante manifestaciones clínicas.
- **Definición operacional:** Se clasificó debido a la intensidad de los síntomas en leve moderada y severa de acuerdo a la Asociación de Diabetes de Canadá.  
LEVE: Están presentes los síntomas autonómicos (temblor, agitación, ansiedad, nerviosismo, palpitaciones, diaforesis, resequedad de boca, palidez).  
MODERADA: Están presentes los síntomas neuroglucopénicos (confusión, inatención, irritabilidad, alteración en el lenguaje, ataxia, parestesias, cefalea, estupor, convulsiones, coma, déficit neurológico focal transitorio).  
GRAVE/SEVERA: Es necesaria la asistencia de otra persona. Puede ocurrir una pérdida de conciencia. El nivel de glucemia suele ser inferior a 50 mg/dL.
- **Tipo de variable:** Cualitativa Ordinal
- **Indicador:** Leve, moderada y grave.

#### 7.5.1.2. VARIABLE DEPENDIENTE.

##### A. DETERIORO COGNITIVO.

- **Definición conceptual:** Resultado del funcionamiento global de sus diferentes áreas intelectuales, incluyendo el pensamiento, la memoria, la percepción, la comunicación, la orientación, el cálculo, la comprensión y la resolución de problemas.
- **Definición operacional:** El grado de deterioro cognitivo fue evaluado a través del Minimal State Examination de Folstein. La puntuación total se obtuvo sumando los puntos alcanzados en cada tarea con un intervalo de 0 a 30 puntos.
- **Tipo de variable:** Cuantitativa., para fines de este estudio el diseño estadístico la variable se convirtió en ordinal.
- **Indicador:** De acuerdo al puntaje, se clasificó a los pacientes con deterioro cognitivo menor de 27 puntos y sin deterioro cognitivo aquellos pacientes con puntajes igual a 27 o más.

#### 7.5.1.3. VARIABLES CONFUSORAS.

##### A. EDAD.

- **Definición conceptual:** Años vividos por la persona hasta el momento de responder la encuesta, para fines del estudio, mayores de 65 años.

- **Definición operacional:** Se midió en años cumplidos de acuerdo a la información recabada en la hoja de datos sociodemográficos.
- **Tipo de variable:** Cuantitativa.
- **Indicador:** Edad en años

## B. SEXO.

- **Definición conceptual:** Categoría a la cual se asignó a un individuo según el sexo al que pertenecía.
- **Definición Operacional:** Se midió a través de la información plasmada por el participante en la encuesta de datos sociodemográficos.
- **Tipo de variable:** Cualitativa nominal dicotómica.
- **Indicador:** 1. Femenino, 2. Masculino

## C. COMORBILIDADES ASOCIADAS Y TIPO DE COMORBILIDAD.

- **Definición conceptual:** Enfermedades que se encontraban en coexistencia con la diabetes mellitus
- **Definición Operacional:** Se midió a través de la información plasmada por el participante en la encuesta de antecedentes personales patológicos
- **Tipo de variable:** Cualitativa nominal.
- **Indicador:**

|  |    |    |
|--|----|----|
| Dislipidemias (Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia)                              | SÍ | NO |
| Cardiopatía isquémica  | SÍ | NO |
| Hipertensión Arterial Sistémica  | SÍ | NO |
| Enfermedad cerebro vascular.   | SÍ | NO |
| Enfermedad renal crónica   | SÍ | NO |
| Enfermedad neurodegenerativas (Enfermedad de Alzheimer, Parkinson, Esclerosis lateral) | SÍ | NO |
| Depresión  | SÍ | NO |
| Ansiedad   | SÍ | NO |
| Desnutrición   | SÍ | NO |
| Obesidad   | SÍ | NO |
| Retinopatía diabética  | SÍ | NO |
| Pie diabético  | SÍ | NO |

## D. TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA DM 2.

- **Definición conceptual:** Periodo de tiempo en el que se desarrolló la enfermedad desde la detección inicial médica hasta tiempo actual.
- **Definición Operacional:** Se midió a través de la información plasmada por el participante en la encuesta de antecedentes personales patológicos.
- **Tipo de variable:** Cuantitativa.
- **Indicador:** Años

## E. TIPO DE TRATAMIENTO UTILIZADO (HIPOGLUCEMIANTES ORALES O INSULINA).

- **Definición conceptual:** Tratamientos diferentes indicados por el médico por las cuales el paciente obtuvo una reducción y control significativo en los niveles de glucemia plasmática.
- **Definición Operacional:** Se midió a través de la información plasmada por el participante en la encuesta de antecedentes personales patológicos
- **Tipo de variable:** Cualitativa nominal
- **Indicador:**

1. Sulfoniurea
2. Biguanida
3. Pioglitazona
4. Insulina
5. Combinaciones

## 7.6. DISEÑO ESTADÍSTICO.

Para las variables de tipo cualitativo nominales u ordinales como grado de deterioro cognitivo, control glucémico, sexo, comorbilidades, tipo de tratamiento, severidad de la hipoglucemia, se realizó un cálculo de porcentajes y realización de tablas de distribución de frecuencias. Para las variables cuantitativas como: Cifra de Hb glucosilada, edad, tiempo de evolución de DM2 y número de episodios de hipoglucemia se determinó el tipo de distribución a través de la prueba Kolmogorov-Smirnov., como se presentó una libre distribución, se realizó el cálculo de mediana y rango intercuartilar como medida de dispersión. Para determinar la asociación entre deterioro cognitivo y el grado de descontrol glucémico (control glucémico estricto, control habitual y descontrol glucémico se utilizó la prueba de X<sup>2</sup>. Para determinar la asociación entre deterioro cognitivo y el número de eventos de hipoglucemia, se utilizó la prueba de U Mann Whitney. Para el control de las variables potencialmente confusoras (edad, sexo, comorbilidades, tiempo de evolución de la DM2, número de episodios de hipoglucemia, comorbilidades) se realizó un modelo de regresión logística múltiple a fin de determinar el efecto solo del control glucémico. En todo caso se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ . Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS V. 22.

## 7.7. INSTRUMENTOS Y MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Se invitó a todos los pacientes que acudían a la consulta externa de la UMF 28, informando los objetivos y las acciones necesarias para llevarse a cabo los instrumentos, en caso de que aceptaban, se procedió a firmar el consentimiento informado y posteriormente a la aplicación de la encuesta de datos sociodemográficos, antecedentes personales e historia médica de DM 2. En esta encuesta se preguntó la ficha de identificación., enfermedades crónicas coexistentes., duración de la DM 2 en años., existencia de adherencia al tratamiento, tipo de tratamiento farmacológico utilizado para su control, posología y duración., complicaciones que padece propias de la DM 2., número de eventos de hipoglucemia, síntomas, tratamiento y remisión. Para estos últimos

datos, se tomaron todos los episodios de hipoglucemia sintomáticos en el último año y se consideraron como eventos hipoglucémicos aquellos episodios asociados a uno o más de las manifestaciones siguientes: síntomas autonómicos (temblor, agitación, ansiedad, nerviosismo, palpitaciones, sudoraciones profusas, resequedad de boca, hambre, palidez, dilatación pupilar), síntomas neuroglucopénicos (confusión, inatención, irritabilidad, alteración en el lenguaje, alteraciones en la marcha, parestesias, cefalea, estupor, convulsiones, coma, déficit neurológico focal transitorio), remisión parcial o total de sintomatología con uso de glucagón, dextrosa o solución glucosada endovenosa o ambos., con un valor de corte de glucemia < 70 g/dL.

Al término de esta encuesta, se anexó el test de Mini Mental, el cual se presentó en forma de serie de preguntas, agrupadas en siete categorías, cada una de ellas para evaluar las funciones cognitivas específicas tales como la orientación temporal (5 puntos), orientación espacial (5 puntos), la atención y el cálculo (5 puntos), el número de repeticiones necesarias de palabras, fijación (3 puntos), capacidad de memoria, recuerdo diferido (3 puntos) y lenguaje (9 punto). Al final del puntaje si se obtuvo un total de 27 a 30 puntos se catalogó como normal., de 24 a 26 puntos como probable deterioro, de 23 a 11 puntos como deterioro leve a moderado, menos de 10 puntos como severo.

Una vez terminado y completado los instrumentos, se revisó del expediente clínico electrónico los valores de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) durante los últimos 3 meses. Se consideró control glucémico estricto < 7 %, control adecuado 7-8% y descontrol > 8 %.

## **8. CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

Como criterio para la inclusión en el estudio, se les pidió firmar al participante o tutor un formulario de consentimiento informado. Este estudio formó parte de una investigación amplia y el proyecto general fue presentado y aprobado por el comité local de investigación.

A. Este estudio planteó una investigación sin riesgo de acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la Salud, ya que la recolección de datos del presente estudio se realizó a través de cuestionarios, entrevistas y revisión de expedientes clínicos. Los riesgos potenciales fueron el tiempo que implicaba contestar cada uno de los cuestionarios en un máximo de 20-30 minutos.

B. Los procedimientos de la investigación se encontraron dentro del marco del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud y de la Declaración de Helsinki.

C. El presente estudio contó con un formato de consentimiento informado, el cual se obtuvo al inicio del estudio y solo se incluyeron a pacientes que firmaron y aceptaron previa explicación de los procedimientos, riesgos y beneficios de su participación.

D. Las contribuciones de este estudio para los participantes y la sociedad radicarón en la gran heterogeneidad de la población anciana que se tiene en la UMF 28, que incluyeron a sujetos con muy diferente capacidad funcional y cognitiva, con diversa comorbilidad y con muy distinta expectativa de vida, a través de la identificación de factores de riesgo



vascular, que condicionaba el planteamiento de un control estricto glucémico con mayor riesgo de efectos adversos, lo cual permitió la priorización de terapias antidiabéticas que minimizarán el riesgo de episodios hipoglucémicos a fin de facilitar la toma de decisiones y mejorar la calidad de los cuidados de los pacientes ancianos con diabetes. El posible beneficio individual en esta parte de la investigación es que se logró individualizar el control de hemoglobina glucosilada de acuerdo al grado de deterioro cognitivo resultante de los instrumentos. Asimismo se identificó el número de episodios de hipoglucemia ajustando dosis farmacológicas.

E. El balance riesgo/beneficio de esta investigación se inclinó hacia el beneficio pues fue considerado un estudio sin riesgo con contribuciones al grupo de mayor vulnerabilidad y asistencia médica en la UMF 28. La participación fue voluntaria y los sujetos se retiraban cuando así lo decidían, sin repercusiones en el acceso a los servicios de salud ni en su atención médica.

F. Los pacientes en los cuales en la medición final se encontró con algún grado de deterioro cognitivo se envió al servicio de Neurología para tratamiento integral.

G. La información que se obtuvo como parte de este estudio fué estrictamente confidencial

## 9. RECURSOS HUMANOS, MATERIALES, FÍSICOS Y FINANCIAMIENTO DEL ESTUDIO.

Para la realización de este proyecto se contó con las computadoras instaladas dentro de los consultorios médicos., para la realización de esta investigación se utilizó una computadora Lap Top Inspiron, Sistema Operativo Windows 7, y un USB Kingston de 4 GB para almacenar toda la investigación. Servicio de fotocopiado, cuestionario, lápices, borradores. Los gastos en general se absorbieron por el residente de grado de medicina familiar González Salinas Angélica.

## 10. RESULTADOS.

| <b>TABLA 1. Características generales de la población</b> |                |
|---|----------------|
| TOTAL   | <i>n</i> = 460 |
| SEXO, <i>n</i> (%) <sup>a</sup>                           |                |
| Femenino  | 223 (48.47)    |
| Msculino  | 237 (51.52)    |
| EDAD (años) <sup>b</sup>                                  | 78 (71,84)     |
| TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA DM (años) <sup>b</sup>          | 3 (3 , 4)      |
| TRATAMIENTO USADO, <i>n</i> (%) <sup>a</sup>              |                |
| Metformina ,  | 17 (3.7)       |
| Metformina + Glibenclamida ,                              | 73 (15.9)      |
| Metformina + Pioglitazona ,                               | 20 (4.3)       |
| Metformina + Insulina ,                                   | 104 (22.6)     |

|   |      |             |
|---|------|-------------|
| Insulina (NPH, Lispro, Glargina),   | 113  | (24.6)      |
| Insulina + Pioglitazona ,   | 13   | (2.8)       |
| Insulina + Acarbosa ,   | 12   | (2.6)       |
| Insulina + Glibenclamida ,  | 26   | (5.7)       |
| Acarbosa + Glibenclamida ,  | 19   | (4.1)       |
| Metformina + Glibenclamida + Insulina,  | 63   | (13.7)      |
| Hemoglobina Glucosilada (HbA1c) <sup>b</sup>  | 7.50 | (7.20,7.90) |
| GRADO DE CONTROL GLUCEMICO, <i>n (%)</i> <sup>a</sup>   |      |             |
| Estricto (HbA1c <7%)  | 54   | (11.73)     |
| Estándar (HbA1c 7%-8%)  | 318  | (69.13)     |
| Descontrol (HbA1c >7%)  | 88   | (19.13)     |
| Eventos de hipoglucemia <sup>b</sup>  | 4    | (3 , 5)     |
| SEVERIDAD DE LOS EVENTOS DE HIPOGLUCEMIA, <i>n (%)</i> <sup>a</sup>   |      |             |
| Leve  | 237  | (51.5)      |
| Moderado  | 181  | (39.3)      |
| Severo  | 42   | (9.1)       |
| COMORBILIDADES ASOCIADAS, <i>n (%)</i> <sup>a</sup>   |      |             |
| ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES (Hipertensión Arterial Sistémica., Cardiopatía Isquémica., Miocardiopatías., Insuficiencia Cardíaca., Enfermedad Vasculard Periférica., Enfermedad Cerebrovascular.)      | 191  | (42.4)      |
| ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES Y HEPÁTICAS (Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico., Síndrome de Intestino Irritable., Enfermedad Ácido Péptica., Insuficiencia Hepática Crónica., Cirrosis hepática.) | 15   | (3.3)       |
| NEUMOPATIAS (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica., Fibrosis pulmonar., Apnea Obstructiva del Sueño.)  | 11   | (2.4)       |
| ENFERMEDADES RENALES (Enfermedad Renal Crónica.)  | 17   | (3.8)       |
| ENFERMEDADES ÓSEAS Y ARTICULARES (Osteoartrosis, Osteoporosis, Artritis reumatoide, Lumbalgias, Gonartrosis.)   | 8    | (1.8)       |
| ENFERMEDADES PSIQUIATRICAS (Ansiedad, Depresión.)   | 5    | (1.1)       |
| TRASTORNOS METABÓLICOS (Hipercolesterolemia, Hipertrigliceridemia, Hiperuricemia, Dislipidemia Mixta.)  | 17   | (3.8)       |
| OTRAS ENFERMEDADES NO CLASIFICABLES...  | 4    | (0.9)       |
| CONJUNTO DE 2 O MAS GRUPOS DE ENFERMEDADES (HAS + ANSIEDAD + DEPRESION)   | 166  | (36.8)      |
| COMPLICACIONES MISMAS DE LA DM (Úlcera diabética, Pie diabético, Retinopatía diabética, Neuropatía diabética.)  | 17   | (3.8)       |
| Puntaje Mini-Mental Folstein <sup>b</sup>   | 29   | (26 , 30)   |
| INTERPRETACION MINI-MENTAL FOLSTEIN, <i>n (%)</i> <sup>a</sup>  |      |             |
| Normal  | 337  | (73.1)      |
| Probable deterioro  | 57   | (12.4)      |
| Deterioro leve a moderado   | 66   | (14.3)      |
| Deterioro severo  | 0    |             |

<sup>a</sup> Los valores son presentados en porcentaje

<sup>b</sup> Los valores son presentados como mediana y RIC (p25 , p75)

<sup>c</sup> Kruskal-Wallis.

En la tabla 1 se describen las características generales de la población. Se incluyó 460 participantes, de los cuales el 51.52% (237) fueron de sexo masculino. La mediana de edad fue de 78 años (71, 84), con un tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus de 3 años (3, 4). Dentro de las variables analizadas se encuentra el tipo de tratamiento utilizado, siendo el más frecuente el uso de las diferentes insulinas como monoterapia ocupando el 24.6% (113), seguido del uso de la metformina más insulina 22.6% (104), metformina más glibenclamida 15.9% (73) y triple terapia con metformina, glibenclamida más insulina en el 13.7% (63). Se encontró una mediana de hemoglobina glucosilada de 7.5% (7.2, 7.9). Se encontró que el grado de control glucémico estricto ocupó el 11.73% (54), mientras que el grado de control estándar o habitual representó la mayoría del grupo investigado con un 69.13% (318) y el grupo descontrol con una frecuencia de 19.13% (88).

La mediana de eventos de glucemia que se reportó dentro de la población de adultos mayores de 65 años fue de 4 (3, 5), dentro de los cuales de acuerdo a su grado de severidad se encontró que los eventos leves fueron los más frecuentes con un porcentaje de 51.1% (237).

Respecto a las comorbilidades asociadas, el grupo de las enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial sistémica, cardiopatía isquémica, miocardiopatías, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular) fueron las más frecuentes ocupando el 42.4% (191) de todos los pacientes diabéticos estudiados. Al analizar los resultados del Test de Mini-Mental de Folstein se encontró que el 73.1% (337) tuvo un resultado normal, mientras que el 57% (12.4%) se encontró con probable deterioro y el 66% (14.3%) con deterioro leve a moderado., con una mediana de puntaje total de 29 (26, 30).

**TABLA 2. Comparación de las características generales de la población Vs tipo de control glucémico.**

|  | Control glucémico estricto (n= 54) |           | Control glucémico estándar o habitual (n=318) |          | Descontrol (n=88) |           | P     |
|--|------------------------------------|-----------|---|----------|-------------------|-----------|-------|
| Edad (años) <sup>a</sup>                         | 80                                 | (73, 84)  | 78  | (72, 84) | 77                | (70, 83)  | 0.558 |
| SEXO, n (%) <sup>b</sup>                         |                                    |           |   |          |                   |           |       |
| Masculino  | 30                                 | (55.6)    | 157   | (49.5)   | 50                | (56.8)    | 0.398 |
| TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA DM (años) <sup>a</sup> | 3                                  | (3, 4)    | 3   | (3, 4)   | 3                 | (3, 4)    | 0.561 |
| Eventos de hipoglucemia <sup>a</sup>             | 3                                  | (2.75, 5) | 4   | (3, 5)   | 4                 | (3, 5.75) | 0.135 |
| Puntaje Mini-Mental de Folstein <sup>a</sup>     | 29                                 | (27, 30)  | 29  | (26, 30) | 29                | (26, 30)  | 0.330 |
| COMORBILIDADES, n (%) <sup>b</sup>               |                                    |           |   |          |                   |           |       |
| Si   | 53                                 | (98.1)    | 310   | (97.8)   | 87                | (98.9)    |       |
| No   | 1                                  | (1.9)     | 7   | (2.2)    | 1                 | (1.9)     | 0.812 |

<sup>a</sup>Los resultados son presentados como mediana, RIC, se utilizó la prueba Kruskal-Wallis.

<sup>b</sup>Los resultados son presentados como frecuencias y porcentajes, se utilizó la prueba X2.

En la tabla 2 se observa la comparación de las características generales de la población de acuerdo con el tipo de control glucémico. Los pacientes con control glucémico estricto presentaron una mediana de edad de 80 (73,84) en comparación con los pacientes con control glucémico habitual y el grupo de los descontrolados con una mediana de 78 (72,84) y 77 (70,83) respectivamente ( $p=0.5$ ), con un tiempo de evolución de la DM de 3 años ( $p=0.5$ ) para los tres grupos. Las comorbilidades se presentaron con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con un control glucémico estándar ( $n=310$ ., 97.8%), seguido de aquellos con descontrol ( $n=87$ ., 98.9%) y con control glucémico estricto ( $n=53$ ., 98.1%). Como se puede observar, **el puntaje de Mini Mental en los tres grupos fue de 29 para los tres grupos.**

**TABLA 3. Determinación del número y severidad de eventos de hipoglucemia de acuerdo al tipo de control glucémico**

|   | Control glucémico estricto (N=54) |            | Control glucémico estándar o habitual (N=318) |         | Descontrol (N=88) | p     |
|---|-----------------------------------|------------|---|---------|-------------------|-------|
| Valor de HbA1c (%) <sup>a</sup>                                   | 6.65 (6.17, 6.9)                  |            | 7.40 (7.20,7.70)                              |         | 8.1 (8.0,8.40)    | 0.000 |
| <b>Eventos de hipoglucemia<sup>a</sup></b>                        | 3                                 | (2.75 , 5) | 4   | (3 , 5) | 4 (3,5.75)        | 0.135 |
| <b>SEVERIDAD DE LOS EVENTOS DE HIPOGLUCEMIA, n(%)<sup>b</sup></b> |                                   |            |   |         |                   |       |
| <b>Leve</b>   | 27                                | (50)       | 167   | (52.7)  | 42 (47.7)         | 0.568 |
| <b>Moderado</b>   | 23                                | (42.6)     | 124   | (39.1)  | 34 (38.6)         |       |
| <b>Severo</b>   | 4                                 | (7.4)      | 26  | (8.2)   | 12 (13.6)         |       |

<sup>a</sup>Los resultados son presentados como mediana, RIC, se utilizó la prueba Kruskal-Wallis.

<sup>b</sup>Los resultados son presentados como frecuencias y porcentaje, se utilizó la prueba X2.

La tabla 3 muestra la determinación del número y severidad de eventos de hipoglucemia de acuerdo al tipo de control glucémico. El valor de hemoglobina glucosilada fue de 6.65 (6.17, 6.9) en el grupo de control glucémico estricto, 7.40 (7.20,7.70) en el grupo de control glucémico estándar o habitual y 8.1 (8.0,8.4) en los descontrolados. Mientras que el número de eventos de hipoglucemia fue de 3 (2.75,5) en el control estricto, 4 (3,5) en el de control estándar y 4 (3,5.75) en el grupo de descontrol. La intensidad de los síntomas como leve fue el grado de severidad de los eventos de hipoglucemia más frecuente en el grupo de control glucémico estándar ( $n=167$ ., 52.7%)., seguida del grado moderado ( $n=124$ ., 39.1%) y sólo 26 pacientes (8.2%) mostró un grado de severidad en los eventos de hipoglucemia. En el grupo de los descontroles, 42 pacientes (47.7%) presentaron una intensidad leve de los síntomas de hipoglucemia, seguido de 34 pacientes (38.6%) con una intensidad moderada y sólo 12 pacientes (13.6%) manifestaron severidad., mientras que en el grupo de control glucémico estricto, únicamente 27 pacientes (50%) manifestaron como leve el grado de severidad de las hipoglucemias, seguido de 23 pacientes (42.6%) como moderado y 4 pacientes (7.4%) como severo.

**TABLA 4. Comparación entre el puntaje de Mini Mental y grado de deterioro cognitivo de acuerdo al tipo de control glucémico**

|  | Control glucémico estricto (N=54) |           | Control glucémico estándar o habitual (N=318) |           | Descontrol (N=88) |           | p     |
|--|-----------------------------------|-----------|---|-----------|-------------------|-----------|-------|
| <b>Puntaje Mini-Mental de Folstein<sup>a</sup></b>     | 29                                | (27 , 30) | 29  | (26 , 30) | 29                | (26 , 30) | 0.330 |
| <b>GRADO DE DETERIORO COGNITIVO, n (%)<sup>b</sup></b> |                                   |           |   |           |                   |           |       |
| <b>Normal</b>  | 43                                | (79.6 )   | 230   | (72.6 )   | 63                | (71.6 )   | 0.209 |
| <b>Probable deterioro</b>                              | 8                                 | (14.8 )   | 41  | (12.9 )   | 8                 | (9.1 )    |       |
| <b>Deterioro leve a moderado</b>                       | 3                                 | (5.6 )    | 46  | (14.5 )   | 17                | (19.3 )   |       |

<sup>a</sup>Los resultados son presentados como mediana, RIC, se utilizó la prueba Kruskal-Wallis.

<sup>b</sup>Los resultados son presentados como frecuencias y porcentaje, se utilizó la prueba X2.

En la tabla 4 se puede observar que a pesar de la diferencia encontrada con el 5.6% de los pacientes con control glucémico estricto que presentó deterioro cognitivo leve vs 19.3% del mismo grado de deterioro cognitivo desarrollado en los pacientes con descontrol., éstos resultados no son significativos y probablemente sea solo resultado del azar.

**TABLA 5. Asociación entre control glucémico y deterioro cognitivo**

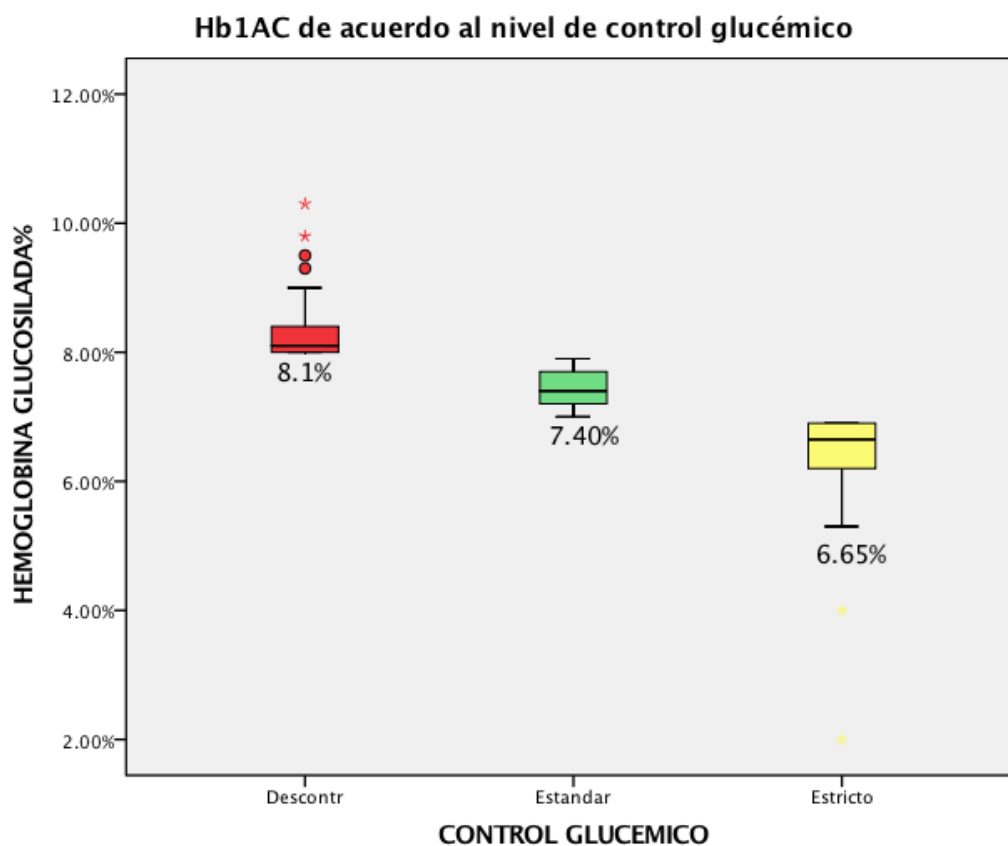
|                                    | DETERIORO COGNITIVO PRESENTE (Puntaje Minimental <27) | SIN DETERIORO COGNITIVO (Puntaje Minimental 30-27) | p     |
|------------------------------------|---|--|-------|
| <b>CONTROL GLUCEMICO Estricto</b>  | 3   | 51   | 0.542 |
| <b>CONTROL HABITUAL O ESTÁNDAR</b> | 32  | 373  |       |

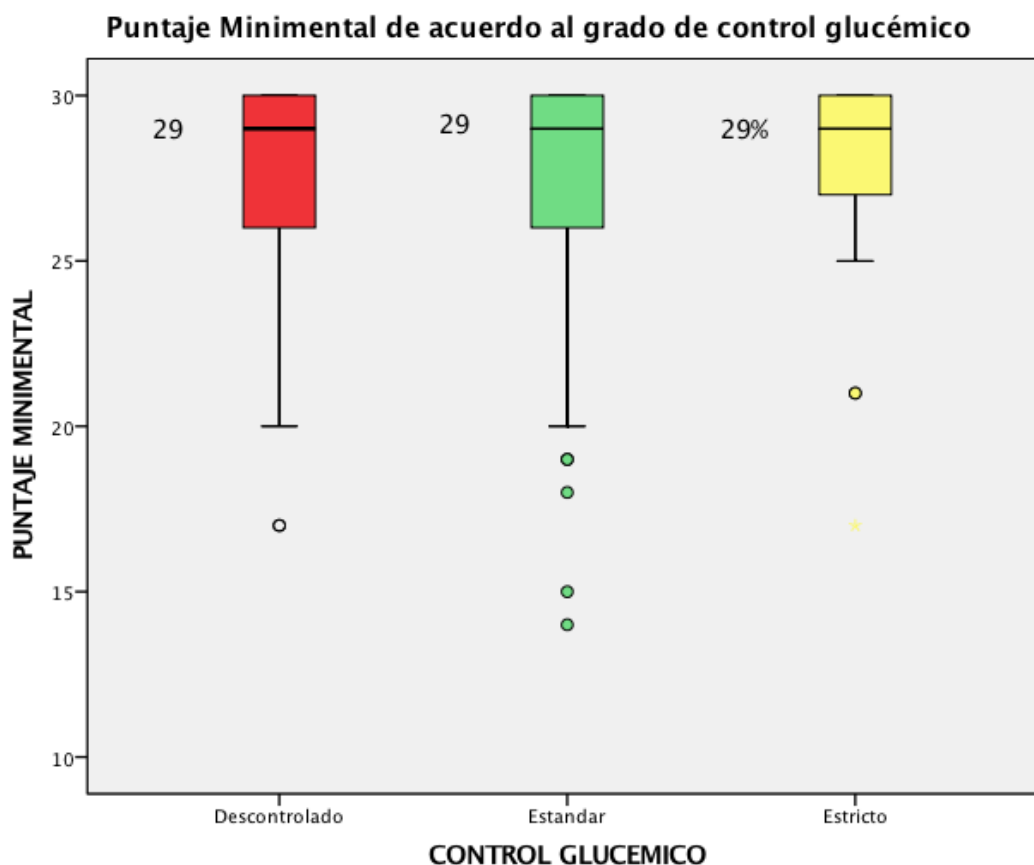
Los resultados se presentan con frecuencias, se utilizó la prueba de X2.

**Control glucémico y su asociación con deterioro cognitivo. Modelo de regresión logística múltiple.**

| Variables                                    | OR    | IC 95%       | p     |
|--|-------|--------------|-------|
| Control glucémico                            |       |              |       |
| Estricto                                     | 0.37  | (0.14, 2.11) | 0.378 |
| Habitual                                     | 0.704 | (0.31, 1.58) | 0.397 |
| <b>Referencia<br/>(Descontrol glucémico)</b> | -     | -            | -     |
| Edad   | 0.964 | (0.91, 1.01) | 0.141 |

<sup>b</sup>Modelo de regresión logística múltiple





## 11. DISCUSIÓN.

El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre control glucémico estricto y el deterioro cognitivo en adultos mayores de 65 años con DM tipo 2. Nosotros observamos que no hubo diferencias significativas en esta asociación., el control glucémico estricto no se asoció a mayor riesgo para desarrollar deterioro cognitivo.

Para el grupo de control glucémico estricto, grupo de control habitual y en el grupo descontrol, se obtuvo el mismo puntaje de MiniMental, con un puntaje de 29 puntos que corresponde a un puntaje normal. Este hallazgo aunado a que no hubo diferencias entre la severidad y número de eventos de hipoglucemia explica la no asociación que se pretendía encontrar.

El número de eventos de hipoglucemia fue igual entre los diferentes grupos de control y descontrol glucémico, que al igual que en el grado de severidad, no mostró diferencias entre los tres grupos.

Estudios previos han sugerido los efectos deletéreos de la hipoglucemia en el tratamiento intensivo. En los pacientes diabéticos añosos, los síntomas de hipoglucemia son menos

marcados, más inespecíficos, lo cual podría hacer que éstos episodios pasen desapercibidos condicionando mayores complicaciones y con un menor lapso de tiempo entre los síntomas adrenérgicos y neuroglucopénicos en comparación con los más jóvenes<sup>14</sup>.

En general, los factores de riesgo de hipoglucemia en el anciano diabético son: la fragilidad, la edad avanzada, la polimedicación, la hospitalización reciente, la malnutrición, el uso de insulina o sulfonilureas de vida media larga, la enfermedad intercurrente aguda, las hipoglucemias asintomáticas previas y la alteración de la respuesta contrarreguladora<sup>14-19</sup>.

En un estudio europeo de base poblacional encontró tasas de hipoglucemia moderadas a graves que iban del 0,4 y el 1,5 por 100 pacientes/año en sujetos tratados con hipoglucemiantes orales e insulina, respectivamente<sup>15</sup>. Las tasas de hipoglucemia grave (por 100 personas-año) en ancianos alcanzan el 1,23 (IC 95%: 1,08-1,38) en los usuarios de las sulfonilureas y el 2,76 (IC 95%: 2,47-3,06) entre los usuarios de insulina<sup>16</sup>. Sin embargo si comparamos estas cifras con los resultados encontrados en nuestro estudio, se concluye que las tasas de severidad de los eventos de hipoglucemia más frecuentes fueron de leve a moderadas, siendo significativa y con mismo resultados entre los usuarios de insulinas.

Nuestros resultados mostraron una asociación entre la presencia de comorbilidades y la frecuencia de eventos de hipoglucemia que van desde la severidad de leve hasta severo en los usuarios de insulinas y combinados con hipoglucemiantes orales. En estos pacientes la hipoglucemia es multifactorial y no solo es debida al excesivo control glucémico, ya que también depende de las comorbilidades asociadas, la polifarmacia y la pérdida de peso y apetito<sup>19</sup>.

Las consecuencias de la hipoglucemia en la población geriátrica se asocian a: una mayor incidencia de ictus, deterioro cognitivo, síndrome coronario agudo, taquiarritmias graves, caídas y fracturas de cadera<sup>20</sup>.

Tanto en el estudio ADVANCE<sup>22</sup> como en el ACCORD<sup>23</sup>, en pacientes ancianos con DM tipo 2 y alto riesgo cardiovascular, no se demostró una disminución significativa de la mortalidad ni de los eventos cardiovasculares en el control glucémico intensivo. Posteriormente se realizaron diversos subanálisis buscando si el origen de este incremento de mortalidad podría haber estado relacionado con eventos de hipoglucemia<sup>24,25</sup>. McCoy et al.<sup>26</sup> encontraron que la mortalidad a los 5 años en pacientes diabéticos con hipoglucemias severas era mayor que en aquellos con episodios leves o sin hipoglucemia (23,7 vs. 13%; p=0,01), concluyendo que la hipoglucemia en sí misma podría ser un marcador de fragilidad y vulnerabilidad.

También se ha encontrado una asociación significativa en ancianos con DM tipo 2 entre el número de episodios de hipoglucemia severa (que requerían hospitalización) y la demencia, especialmente en aquellos con más de un episodio de hipoglucemia<sup>27</sup>. Nuestro estudio mostró que en el grupo de control glucémico habitual o estándar se presentaron con mayor frecuencia episodios de hipoglucemia leve a moderado y no se observó una asociación con el deterioro cognitivo. Sin embargo, cabe señalar que la mayor frecuencia de episodios de hipoglucemia severa ocurrieron en pacientes descontrolados y con control habitual a comparación de aquellos con control estricto, con más de 3 episodios y con un resultado en el Test de MiniMental de deterioro leve a moderado.



El estudio *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS)<sup>28</sup> demostró la importancia del control glucémico para disminuir el riesgo de las complicaciones microvasculares y de enfermedad cardiovascular en los pacientes diabéticos tipo 2 de reciente diagnóstico. Si bien, este beneficio requería de un buen control glucémico a largo plazo. En el caso de los ancianos frágiles, o con una expectativa de vida limitada, es dudoso que este control conlleve esos beneficios ya que el control estricto se asoció a mayor mortalidad por causas cardiovasculares.

De este modo, en el estudio *The Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT)<sup>29</sup> se reclutaron a 1.791 militares veteranos con DM tipo 2 de unos 11 años de evolución, con mal control metabólico (HbA1c: 8,4%) y riesgo cardiovascular elevado. Se les asignó de forma aleatoria a un grupo de control glucémico intensivo o de tratamiento estándar, con una mediana de seguimiento de 5,6 años. No se encontraron diferencias en los eventos cardiovasculares (HR: 1,07; IC 95%: 0,81-1,42; p=0,62) ni en las complicaciones microvasculares, excepto en la progresión de la microalbuminuria y en un aumento de las hipoglucemias en el grupo intensivo. Sin embargo, en este estudio, en todos los pacientes incluidos se presentó un tiempo de evolución de 3 años con grados diferentes de control glucémico y con diversas comorbilidades coexistentes, siendo su tratamiento diverso desde la terapia insulínica hasta los hipoglucemiantes orales y combinados., no se encontró diferencias significativas en la presencia de deterioro cognitivo., excepto que en el grupo de control habitual presentaron mayores episodios de hipoglucemia con mayor probabilidad de presentar algún grado de deterioro cognitivo que en los demás grupos.

De forma general, se han propuesto como objetivos una HbA1c de 7-7,5% para aquellos con una afectación mayor de un único sistema (y sin otras comorbilidades), del 7-8% para los ancianos funcionalmente dependientes, y de hasta el 8,5% para aquellos con deterioro cognitivo y/o fragilidad<sup>1,31</sup>.

El tratamiento en el anciano diabético debe individualizarse según las comorbilidades, la dependencia funcional, la expectativa de vida y las habilidades del paciente y/o cuidadores<sup>1,33</sup>. Además, hay que tener en cuenta que no es igual un anciano con una diabetes de varios años de evolución y alto riesgo de desarrollar otras comorbilidades, que el sujeto que comienza con diabetes ya con una edad avanzada. Por todo ello, es importante iniciar el tratamiento con dosis bajas e ir titulando progresivamente, no siendo necesario, en muchas ocasiones, alcanzar las dosis máximas, debido al incremento del riesgo de efectos adversos sin una mejoría de la eficacia del fármaco. Nuestro estudio mostró el uso frecuente de combinados como insulina más una biguanida y/o sulfonilurea, en la mayoría de los pacientes ancianos diabéticos.

Las biguanidas (metformina) tienen bajo riesgo de producir hipoglucemias, pero en ancianos con fragilidad puede empeorar la ingesta calórica y producir pérdida de peso. Se debería realizar al menos una monitorización anual de la función renal, especialmente determinando el aclaramiento de creatinina en orina<sup>35</sup>, y evitarse en situaciones que aumenten el riesgo de acidosis láctica.

Las sulfonilureas tienen un riesgo incrementado de hipoglucemia en los ancianos debido a la disminución de su eliminación relacionada con la edad y la insuficiencia renal, que pueden conducir a un aumento de la vida media de estos fármacos. Por tanto, hay que evitar aquellas de vida media larga, como la gliburida, la glimepirida y la glibenclamida, mientras que las de vida media más corta, como la glicazida, podrían estar indicadas en los ancianos con un índice de masa corporal comprendido entre 22 y 25. En el caso de los

ancianos frágiles institucionalizados, el riesgo de hipoglucemia relacionada con el uso de estos fármacos es aún mayor. Además en esta población es un marcador de mal pronóstico, con una supervivencia del 23% al año del episodio hipoglucémico<sup>36</sup>.

Las tiazolidinedionas (pioglitazona) actúan incrementando la sensibilidad periférica a la insulina. Es un fármaco seguro en cuanto al riesgo de hipoglucemia, pero los efectos adversos de retención hidrosalina, insuficiencia cardíaca y fracturas hacen disminuir su utilización en ancianos<sup>38</sup>.

El uso de los inhibidores de la alfa-glucosidasa (acarbose, miglitol) está limitado por su baja eficacia y la relativa frecuencia de efectos adversos gastrointestinales (flatulencia, diarrea). Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 son fármacos bien tolerados, que no tienen un riesgo elevado de hipoglucemias, son neutros con el peso y tienen escasas interacciones farmacológicas. Reducen los niveles de GPA y GPP, e inhiben la secreción de glucagón. Son efectivos en monoterapia y pueden ser añadidos al tratamiento con metformina y/o sulfonilureas. Aunque actualmente todavía faltan datos acerca de su seguridad y eficacia a largo plazo y, en concreto, más estudios en población anciana, son seguros en presencia de insuficiencia renal, con ajustes de dosis en los casos necesarios<sup>37,39-42</sup>.

La insulina es el tratamiento más efectivo para disminuir la glucemia, si bien, en los ancianos y, sobre todo, en los que asocian fragilidad y deterioro cognitivo, precisan de una insulinización con dosis bajas, progresiva y no se deben instaurar pautas complejas. Los análogos de insulina de acción larga, aunque no han demostrado su superioridad frente a insulina NPH, tienen menos riesgo de hipoglucemias, sobre todo nocturnas<sup>44-46</sup>.

Estos resultados resaltan la importancia que tiene los años de evolución de la enfermedad, así como el tratamiento usado para un control glucémico ideal, la existencia de comorbilidades adyacentes y el grado de severidad de los episodios de hipoglucemia como factores de riesgo en predisponer a los pacientes con un control estricto o habitual a un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo.

Algunas limitaciones deben ser consideradas en la interpretación de nuestros resultados. Una primera limitación incluye el número pequeño de pacientes seleccionados, aunque la muestra fue rigurosamente seleccionada de los pacientes que acudían a la consulta de la Unidad de Medicina Familiar, que recibían tratamiento con insulina y/o hipoglucemiantes orales, con reportes de hemoglobina glucosilada de los últimos meses y contestando a la encuesta, es tentador especular que la presentación clínica de los eventos de hipoglucemia podrían ser mal entendidas y/o olvidados y/o mal diagnosticados, sin la participación certera de un médico en el servicio de urgencias. Una segunda limitación es que en nuestro estudio solo tuvo un seguimiento de un año de presencia de eventos de hipoglucemia., cuando varios estudios han demostrado un seguimiento a más de 5 años. Una tercera limitación puede ser que al contestar el Test de MiniMental, se obtuvo cooperación para responder por parte del familiar, por lo que las respuestas pudieron verse sobrevaloradas o alteradas y dado que los pacientes acudieron por propio pie a la consulta externa, es menos probable la identificación de casos de deterioro cognitivo en etapas más avanzadas.

## **12. CONCLUSIONES.**

En este estudio encontramos que no existe asociación entre control glucémico estricto y deterioro cognitivo, tampoco encontramos diferencias entre el grado de severidad y el número de eventos de hipoglucemia entre los diferentes grupos de control glucémico. Sin embargo, estos resultados no sugieren que no exista mayor riesgo para la presencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares en pacientes con descontrol glucémico.

### 13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Davies MJ, Heller S, Skinner TK, Campbell MJ, Carey ME, Cradock S. Effectiveness of the diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;336(7642).
2. Gregg EW, Engelgau MM, Narayan V. Complications of diabetes in elderly people. *BMJ*2002; 325:916-7.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: S11-S61.
4. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: S265-80.
5. Mcnay EC. The impact of recurrent hypoglycemia on cognitive function in aging. *Neurobiol Aging* 2005; 26 Suppl 1: 76-9.
6. Turnheim K. Drug therapy in the elderly. *Exp Gerontol* 2004; 39: 1731-8.
7. Sykova E. Diffusion properties of the brain in health and disease. *Neurochem Int* 2004; 45: 453-66.
8. Mabry TR, Gold PE, Mccarty R. Age-related changes in plasma catecholamine and glucose responses of F-344 rats to a single foot-shock as used in inhibitory avoidance training. *Neurobiol Learn Mem* 1995; 64: 146-55.
9. 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* 1997; 20: 135-41.
10. Mcnay EC, Sherwin RS. Effect of recurrent hypoglycemia on spatial cognition and cognitive metabolism in normal and diabetic rats. *Diabetes* 2004; 53: 418-25.
11. Mccall AL, Du Z, Javorsky B. Acute but not chronic hypoglycemia downregulates brain MAP kinase phos-phorylation. *Diabetes* 2005; 54: A69.
12. Uehara Y, Nipper V, Mccall AL. Chronic insulin hypoglycemia induces GLUT-3 protein in rat brain neurons. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1997; 272: E716-9.
13. Simpson IA, Vannucci SJ. Glucose transport into brain: effects of hypoglycemia. *Diabetes Nutr Metab* 2002; 15: 281-4.
14. Mccall AL. Altered glycemia and brain-update and potential relevance to the aging brain. *Neurobiol Aging* 2005; 26 Suppl 1: 70-5.

15. Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E1115-21.
16. Mcnay EC, Williamson A, Mccrimmon RJ, Sherwin RS. Cognitive and neural hippocampal effects og longterm moderate recurrent hypoglycemia. *Diabetes* 2006; 55: 1088-95.
17. Members of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (Accord) Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
18. Bremer J P, Jauch-Chara K, Hallschmid M, Schmid S, Schultes B. Hypoglycemia unawareness in older compared with middle aged patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1513-7.
19. Arvanitakis, Z., Wilson, R.S., Bienas J.L., Evans, A.D., Bennett, D. A. (2004). Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Archives Neurology*, 61, 661-666.
20. Aszalós, Z. (2007). Cerebral complications of diabetes mellitus. *Orvosi Hetilap*, 148(50), 2371-2376.
21. Bruce, D. G., Harrington, N., Davis, W. A., & Davis, T. M. E. (2001). Dementia and its associations in type 2 diabetes mellitus: The fremantle diabetes Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 53, 165-172.
22. Folstein,M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). Mini-Mental State: A pratical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatry Research*, 12, 189-198.
23. Messier, C. (2005). Impact of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes on cognitive aging *Neurobiology of Aging*, 26, S26-S30.
24. Munshi, M., Grande, L., Hayes, M., Ayres, D., Shul, E., Capelson, R., et al. (2006). Cognitive dysfunction is associated with poor diabetes control in older adults. *Diabetes Care*, 29(8), 1794-1799.
25. Tiehuis, A. M., Vincken, K. L., Van Den Berg, E., Hendrikse, J., Manschot,S.M.,Mali, W.P.T.M., Kappelle, L.J., Biessels, G.J.(2008). Cerebral perfusion in relation to cognitive function and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 51, 1321-1326.
26. Zhao, Y., & Liu, F. (2000). A preliminary investigation of cognitive dysfunction in type II diabetes patients. *Chinese Mental Health Journal*, 14(1), 21-24.
27. Culloch D, Munshi M. Treatment of type 2 diabetes mellitus in the older patient [monografía en Internet]. In: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2014 [acceso marzo 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-type-2-diabetes-mellitus-in-the-older-patient>

28. McCulloch D. Glycemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus [monografía en Internet]. In: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2014 [acceso marzo 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/glycemic-control-and-vascular-complications-in-type-2-diabetes-mellitus>
29. McCulloch D. Overview of medical care in adults with diabetes mellitus. In: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2015 [acceso marzo 2015]. Disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/overview-of-medical-care-in-adults-with-diabetes-mellitussource=search\\_result&search=Overview of medical care in adults with diabetes mellitus.&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-medical-care-in-adults-with-diabetes-mellitussource=search_result&search=Overview%20of%20medical%20care%20in%20adults%20with%20diabetes%20mellitus.&selectedTitle=1~150)
30. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2015. Diabetes Care 2015 Jan; 38(Suppl. 1): S33-S40. Disponible en:[http://professional.diabetes.org/admin/UserFiles/0%20-%20Sean/Documents/January%20Supplement%20Combined\\_Final.pdf](http://professional.diabetes.org/admin/UserFiles/0%20-%20Sean/Documents/January%20Supplement%20Combined_Final.pdf)
31. American Geriatrics Society. Guidelines abstracted from the American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus: 2013 update. J Am Geriatr Soc. 2013 Nov;61(11):2020-6.
32. Dunning T, Sinclair A, Colagiuri S. New IDF Guideline for managing type 2 diabetes in older people. Diabetes Res Clin Pract. 2014 Mar;103(3):538-40.
33. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Rodríguez Mañas L; European Diabetes Working Party for Older People. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. Diabetes Metab. 2011 Nov;37 Suppl 3:S27-38.
34. Formiga F, Rodríguez-Mañas L. Diabetes mellitus tipo 2 en el anciano, nueva evidencia para aplicar el conocimiento a la práctica clínica diaria. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2013;48(2):53-4.
35. Gómez-Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, et al. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. Med Clin (Barc). 2013;140(3):134.e1-134.e12.
36. Selvin E, Coresh J, Brancati FL. The burden and treatment of diabetes in elderly individuals in the U.S. Diabetes Care 2006;29:2415-9.
37. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetologia 2012;55:88-93.
38. Helmer D, Tseng CL, Wrobel J, Tiwari A, Rajan M, Pogach L, et al. Assessing the risk of lower extremity amputations using an administrative data-based foot risk index in elderly patients with diabetes. J Diabetes 2011;3:248-55.

39. Rodriguez-Manas L. A call for action in diabetes care for older people. *Diabet Med* 2011;28:757-8.
40. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2012. *Diabetes Care* 2012;35 Supl 1:S11-63.
41. Li CL, Chang HY, Wang HH, Bai YB. Diabetes, functional ability, and self-rated health independently predict hospital admission within one year among older adults: a population based cohort study. *Arch Gerontol Geriatr* 2011;52:147-52.
42. Ferrer A, Padros G, Formiga F, Rojas-Farreras S, Perez JM, Pujol R. Diabetes mellitus: prevalence and effect of morbidities in the oldest old. The Octabaix study. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:462-7.
43. Hewitt J, Smeeth L, Bulpitt CJ, Fletcher AE. The prevalence of type 2 diabetes and its associated health problems in a community-dwelling elderly population. *Diabet Med* 2009;26:370-6.
44. Instituto Nacional de Estadística. Esperanza de vida [revista electrónica] [consultado 28 de marzo de 2012]: Disponible en: [http://ine.es/ss/Satellite?c=INESeccion\\_C&param3=1259926137287&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout&cid=1259926380048&L=0](http://ine.es/ss/Satellite?c=INESeccion_C&param3=1259926137287&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout&cid=1259926380048&L=0).
45. Gispert R, Ruiz-Ramos M, Bares MA, Viciano F, Clot- Razquin G. Differences in disability-free life expectancy by gender and autonomous regions in Spain. *Rev Esp Salud Publica* 2007;81:155-65.
46. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, Hillier TA, Strotmeyer ES, Ensrud KE, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 2011;305:2184-92.
47. Hewitt J, Smeeth L, Chaturvedi N, Bulpitt CJ, Fletcher AE. Self management and patient understanding of diabetes in the older person. *Diabet Med* 2011;28:117-22.
48. Stuart B, Simoni-Wastila L, Yin X, Davidoff A, Zuckerman IH, Doshi J. Medication use and adherence among elderly Medicare beneficiaries with diabetes enrolled in part D and health plans. *Med Care* 2011;49:511-5.
49. Braun AK, Kubiak T, Kuntsche J, Meier-Hofig M, Muller UA, Feucht I, et al. SGS: a structured treatment and teaching programme for older patients with

diabetes mellitus—a prospective randomized controlled multi-centre trial. *Age Ageing* 2009;38:390-6.

50. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006;5:64-74.
51. Verdelho A, Madureira S, Moleiro C, Ferro JM, Santos CO, Erkinjuntti T, et al. White matter changes and diabetes predict cognitive decline in the elderly: the LADIS study. *Neurology* 2010;75:160-7.
52. Luchsinger JA, Palmas W, Teresi JA, Silver S, Kong J, Eimicke JP, et al. Improved diabetes control in the elderly delays global cognitive decline. *J Nutr Health Aging* 2011;15:445-9.
53. Alagiakrishnan K, Sclater A. Psychiatric disorders presenting in the elderly with type 2 diabetes mellitus. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012;20:645-52.
54. Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009;26:142-8.
55. Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RBS, Wilson PW. Framingham Heart Study. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2004;27:704-8
56. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and allcause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med* 2011;17:404-10.
57. Howard BV, Best LG, Galloway JM, Howard WJ, Jones K, Lee ET, et al. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabetes Care* 2006;29:391-7.
58. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829-39.



59. Landman GW, van Hateren KJ, Kleefstra N, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. Health-related quality of life and mortality in a general and elderly population of patients with type 2 diabetes (ZODIAC-18). *Diabetes Care* 2010;28:2378-82.
60. Munger MA. Polypharmacy and combination therapy in the management of hypertension in elderly patients with co-morbid diabetes mellitus. *Drugs Aging* 2010;27:871-83.
61. Berlie HD, Garwood CL. Diabetes medications related to an increased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly. *Ann Pharmacother* 2010;44:712-7.
62. Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. *Diabetes Care* 2011;34:1329-36.
63. Janghorbani M, van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007;166:495-505.
64. Vega Piñero B. Aspectos diferenciales de la nutrición en los pacientes ancianos con diabetes. *Av Diabetol* 2010;26:307-13.
65. Suominen V, Salenius J, Sainio P, Reunanen A, Rantanen T. Peripheral arterial disease, diabetes and postural balance among elderly Finns: a population-based study. *Aging Clin Exp Res* 2008;20:540-6.
66. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011;365:2002-12.
67. Chelliah A, Burge MR. Hypoglycaemia in elderly patients with diabetes mellitus: causes and strategies for prevention. *Drugs Aging* 2004;21:511-30.
68. Bremer JP, Jauch-Chara K, Hallschmid M, Schmid S, Schultes B. Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1513-7.

69. Bruce DG, Davis WA, Casey GP, Clarnette RM, Brown SG, Jacobs IG, et al. Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in older patients with diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2009;52:1808-15.
70. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry Jr CP, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301:1565-72.
71. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, Seaquist ER, Bergenstal RM, Calles-Escandon J, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:b5444.
72. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
73. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011;343:d6898.
74. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1902-12.
75. Worrall G, Knight J. Continuity of care is good for elderly people with diabetes: retrospective cohort study of mortality and hospitalization. *Can Fam Physician* 2011;57:e16-20.
76. Gadsby R, Galloway M, Barker P, Sinclair A. Prescribed medicines for elderly frail people with diabetes resident in nursing homes-issues of polypharmacy and medication costs. *Diabet Med* 2012;29:136-9.
77. Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Harris TB, Kritchevsky SB, Bauer DC, Smith AL, et al. Glycemic status and incident heart failure in elderly without history of diabetes mellitus: the health, aging, and body composition study. *J Card Fail* 2009;15:593-9.
78. Maurer MS, Burcham J, Cheng H. Diabetes mellitus is associated with an increased risk of falls in elderly resident of a long-term care facility. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:1157-62.

79. Rizvi AA. Management of diabetes in older adults. *Am J Med Sci* 2007;333:35-47.
80. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Rodriguez Manas L, et al. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes Metab* 2011;37:S27-38.
81. Migdal A, Yarandi SS, Smiley D, Umpierrez GE. Update on diabetes in the elderly and in nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc* 2011;12:627-632.e2.
82. Eggleston KN, Shah ND, Smith SA, Wagie AE, Williams AR, Grossman JH, et al. The net value of health care for patients with type 2 diabetes, 1997 to 2005. *Ann Intern Med* 2009;151:386-93.
83. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376:419-30.
84. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
85. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.
86. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA, California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2003;51 Suppl Guidelines:S265-80.
87. IDF. Global Guidelines for Type 2 Diabetes [revista electrónica] [consultado 1 de abril de 2011]. Disponible en: <http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf>.

88. Schafer AL, Vittinghoff E, Lang TF, Sellmeyer DE, Harris TB, Kanaya AM, et al. Fat infiltration of muscle, diabetes, and clinical fracture risk in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E368.
  
89. Hsieh CJ. Acarbose reduces the risk of pre-lunch hypoglycemia elderly people with diabetes eating rice porridge for breakfast. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;89:e66-8.

## 14. ANEXOS.

### 14.1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES


| FECHA  | 03/15                                 | 07/15 | 08/15 | 10/15 | 11/15 | 12/15 | 01/16 | 02/16 | 03/16 | 04/16 | 05/16 | 06/16 | 07/16 | 08/16 |
|--|---------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Diseño y elaboración de proyecto de investigación    | ■                                     | ■     | ■     | ■     |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| Investigación bibliográfica                          |                                       | ■     | ■     | ■     | ■     | ■     | ■     | ■     |       |       |       |       |       |       |
| Registro del proyecto                                |                                       |       |       |       |       |       |       |       | ■     | ■     |       |       |       |       |
| Modificaciones del proyecto en caso de ser necesario |                                       |       |       |       |       |       |       |       | ■     | ■     |       |       |       |       |
| Recolección de datos                                 |                                       |       |       |       |       |       |       |       |       |       | ■     | ■     |       |       |
| Análisis estadístico                                 |                                       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       | ■     |       |
| Elaboración, redacción y revisión del escrito final  |                                       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       | ■     |       |
| Entrega de tesis                                     |                                       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       | ■     |
| <b>Elaboró</b>                                       | <b>Dra. González Salinas Angélica</b> |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |

## 14.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO

| INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.<br>UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD<br>COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD<br>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  |   |  |
|--|---|---|
| CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN  |   |   |
| Nombre del estudio:  | <b>DETERIORO COGNITIVO Y SU ASOCIACIÓN CON CONTROL GLUCÉMICO ESTRICTO EN ADULTOS MAYORES DE 65 AÑOS CON DM TIPO 2.</b>  |   |
| Lugar y fecha:   | Unidad de Medicina Familiar No 28 "Gabriel Mancera" , Noviembre, Diciembre, 2016  |   |
| Número de registro:  | R-2016-3609-69  |   |
| Justificación y objetivo del estudio:  | El Instituto Mexicano del Seguro Social está realizando un proyecto de investigación en colaboración con la Dra. González Salinas Angélica médico residente de segundo año de la especialidad de Medicina Familiar. El objetivo del estudio es conocer si existe asociación entre un control de glucosa estricto (Control de azúcar) para tratamiento de la Diabetes Mellitus y el desarrollo de deterioro cognitivo, (Demencia, alteraciones en la memoria) el estudio se llevará a cabo en la Unidad de Medicina Familiar No. 28 "Gabriel Mancera" durante los meses de noviembre y diciembre de 2016.  |   |
| Procedimientos:  | Si Usted acepta participar en el estudio, ocurrirá lo siguiente:<br>Le haremos algunas preguntas acerca de episodios previos en los que se encontraron niveles bajos de glucosa en sangre como por ejemplo número de episodios, sintomatología, severidad de los síntomas y cuestiones generales acerca de orientación en tiempo y lugar, como por ejemplo el día de la semana, fecha, mes, año y estación del año, lugar de la entrevista, hospital, ciudad., atención, cálculo, memoria., como por ejemplo se pedirá que reste a 100 el número 7 y así sucesivamente, repetirá los objetos nombrados con minutos previos, se indicará la realización de simples órdenes como "Cierre los ojos", escriba una oración, dibuje. El cuestionario tendrá una duración aproximada máximo de 20 minutos., lo entrevistaremos en esta misma unidad de medicina familiar, en sus respectivos consultorios de adscripción posterior a su consulta otorgada. |   |
| Posibles riesgos y molestias:  | Los riesgos potenciales que implican su participación en este estudio son mínimos. Si alguna de las preguntas le hicieran sentir un poco incómodo(a), tiene el derecho de no responderla.   |   |
| Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:  | Los resultados de este estudio permitirán un avance en el conocimiento, nos ayudarán a determinar el grado de control de su azúcar que es seguro y que previene complicaciones neurológicas.  |   |
| Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:  | Con el investigador que aplicará la encuesta, Angélica González Salinas, 5548682076, <a href="mailto:agsvaselina@hotmail.com">agsvaselina@hotmail.com</a> .   |   |
| Participación o retiro:  | En cualquier momento.   |   |
| Privacidad y confidencialidad:   | Toda la información que Usted nos proporcione para el estudio será de carácter estrictamente confidencial, será utilizada únicamente por el equipo de investigación del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. Usted quedará identificado(a) con un número y no con su nombre. Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos, pero se presentarán de tal manera que no podrá ser identificado(a).  |   |
| Beneficio al termino del estudio:  | Los resultados de este estudio permitirán un avance en el conocimiento, nos ayudarán a determinar el grado de control de su azúcar que es seguro y que previene complicaciones neurológicas.  |   |
| En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a: Angélica González Salinas, 5548682076, <a href="mailto:agsvaselina@hotmail.com">agsvaselina@hotmail.com</a> .   |   |   |
| Investigador Responsable:  | Ivonne Analí Roy García, Celular: 55 22 70 47 60, UMF No. 28, Médico Familiar, Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Familiar, correo electrónico: <a href="mailto:ivonne3316@gmail.com">ivonne3316@gmail.com</a> , matrícula: 99377372.  |   |
| Colaboradores:   | González Salinas Angélica, Celular: 5548682076, UMF No. 28, , Médico Residente de segundo año de la Especialidad de Medicina Familiar, correo electrónico: <a href="mailto:agsvaselina@hotmail.com">agsvaselina@hotmail.com</a> , matrícula: 98378339.  |   |
| En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: <a href="mailto:comision.etica@imss.gob.mx">comision.etica@imss.gob.mx</a> |   |   |
| Nombre y firma del sujeto  | Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento<br>González Salinas Angélica, Celular: 5548682076, UMF No. 28, , Médico Residente de segundo año de la Especialidad de Medicina Familiar, correo electrónico: <a href="mailto:agsvaselina@hotmail.com">agsvaselina@hotmail.com</a> , matrícula: 98378339.   |   |
| Testigo 1  | Testigo 2   |   |
| Nombre, dirección, relación y firma  | Nombre, dirección, relación y firma   |   |

### 14.3 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### DATOS SOCIODEMOGRAFICOS, ANTECEDENTES PERSONALES E HISTORIA MEDICA DE DM 2

|   |   |   |  |     |  |  |  |  |  |  |     |  |     |  |     |  |  |  |
|---|---|---|--|-----|--|--|--|--|--|--|-----|--|-----|--|-----|--|--|--|
|  | INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL<br>COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD<br>UNIDAD DE MEDICINA FAMILIA No. 28, "GABRIEL MANCERA"<br><b>ENCUESTA DE USO DE TERAPIAS COMPLEMENTARIAS,<br/>                 ASOCIACION CON LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO<br/>                 FARMACOLÓGICO Y SUS COMPLICACIONES EN PACIENTES CON DIABETES<br/>                 MELLITUS TIPO 2</b> | FOLIO: _____<br><br>FECHA: _____<br><table border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25px;"> </td> <td style="width: 25px;"> </td> <td style="width: 25px;"> </td> <td style="width: 25px;"> </td> <td style="width: 25px;"> </td> <td style="width: 25px;"> </td> <td style="width: 25px;"> </td> <td style="width: 25px;"> </td> </tr> <tr> <td>Día</td> <td> </td> <td>Mes</td> <td> </td> <td>Año</td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table> |  |     |  |  |  |  |  |  | Día |  | Mes |  | Año |  |  |  |
|   |   |   |  |     |  |  |  |  |  |  |     |  |     |  |     |  |  |  |
| Día   |   | Mes   |  | Año |  |  |  |  |  |  |     |  |     |  |     |  |  |  |

**INSTRUCCIONES:** Por favor lea cuidadosamente y llene los datos que se le solicitan.

| DATOS GENERALES             |                            |              |  |
|-----------------------------|----------------------------|--------------|--|
| Nombre del Paciente: _____  |                            |              |  |
| Edad: _____                 | Fecha de nacimiento: _____ |              |  |
| Número de afiliación: _____ | Consultorio: _____         | Turno: _____ |  |
| Sexo: _____                 | Escolaridad: _____         |              |  |

**INSTRUCCIONES:** Por favor lea cuidadosamente las siguientes preguntas y llene los datos que se le soliciten, o en caso necesario, marque con una "X" la opción que más se adecue a usted, recuerde no hay respuestas correctas o incorrectas. Todas las preguntas deben ser contestadas.

| ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS                       |          |          |
|---|----------|----------|
| ¿Usted padece algunos de las siguientes enfermedades?:    |          |          |
| Dislipidemias (Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia) | SÍ _____ | NO _____ |
| Cardiopatía isquémica                                     | SÍ _____ | NO _____ |
| Hipertensión Arterial Sistémica                           | SÍ _____ | NO _____ |
| Enfermedad cerebro vascular                               | SÍ _____ | NO _____ |
| Enfermedad renal crónica                                  | SÍ _____ | NO _____ |
| Enfermedad de Alzheimer,<br>Enfermedad de Parkinson       | SÍ _____ | NO _____ |
| Esclerosis Lateral  | SÍ _____ | NO _____ |
| Depresión   | SÍ _____ | NO _____ |
| Ansiedad  | SÍ _____ | NO _____ |
| Desnutrición  | SÍ _____ | NO _____ |
| Obesidad  | SÍ _____ | NO _____ |

| DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD   |            |
|---|------------|
| 1. ¿Cuánto tiempo tiene con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2? (en años) | _____ años |

| ADHERENCIA AL TRATAMIENTO            |          |          |
|--------------------------------------|----------|----------|
| 1. ¿Toma medicamentos para diabetes? | SI _____ | NO _____ |

| Medicamento                | Frecuencia | Dosis |
|----------------------------|------------|-------|
| 2.1 Glibenclamida          |            |       |
| 2.2 Metformina             |            |       |
| 2.3 Acarbosa               |            |       |
| 2.4 Pioglitazona           |            |       |
| 2.5 Glimepirida            |            |       |
| 2.6 Rosiglitazona          |            |       |
| 2.7 Tolbutamida            |            |       |
| 2.8 Insulina               |            |       |
| 2.9 Otro ¿Cuál(es)?: _____ |            |       |

| Complicaciones DM2  |          |          |
|---|----------|----------|
| ¿Usted padece alguna complicación de su Diabetes? (Riñón, ojos, corazón, pies, nervios, otra?<br>En caso de responder qué si mencione ¿Cuál es la complicación o complicaciones que padece? | SI _____ | NO _____ |
| Riñón   | SI _____ | NO _____ |
| Ojos  | SI _____ | NO _____ |
| Nervios   | SI _____ | NO _____ |
| Pie   | SI _____ | NO _____ |
| Corazón   | SI _____ | NO _____ |
| Otra  | SI _____ | NO _____ |

| DESCONTROL GLUCEMICO  |                           |          |
|---|---------------------------|----------|
| Durante los últimos doce meses, presentó algún episodio de hipoglucemia (bajas concentraciones de glucosa por debajo de 70 mg/Dl) | SI _____                  | NO _____ |
| En caso de haber contestado "SÍ" a la pregunta anterior, por favor anote el número de episodios presentados.                      | Número de episodios _____ |          |
| Mencione cuales de las siguientes manifestaciones se presentaron en dichos episodios:   |                           |          |
| Sudoración  | SI _____                  | NO _____ |
| Ansiedad  | SI _____                  | NO _____ |
| Temblores   | SI _____                  | NO _____ |
| Palpitaciones   | SI _____                  | NO _____ |
| Hambre  | SI _____                  | NO _____ |
| Debilidad   | SI _____                  | NO _____ |
| Inquietud   | SI _____                  | NO _____ |
| Irritabilidad   | SI _____                  | NO _____ |
| Palidez   | SI _____                  | NO _____ |
| Convulsiones  | SI _____                  | NO _____ |
| Fatiga  | SI _____                  | NO _____ |
| Desvanecimiento   | SI _____                  | NO _____ |
| Dolor de cabeza   | SI _____                  | NO _____ |
| Visión borrosa/Visión doble   | SI _____                  | NO _____ |
| Inmovilidad y/o adormecimiento del cuerpo   | SI _____                  | NO _____ |
| Lentitud y/o dificultad para hablar   | SI _____                  | NO _____ |



|   |                               |                               |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
| Confusión mental<br>Somnolencia<br>Delirio, alucinaciones                                   | SI ____<br>SI ____<br>SI ____ | NO ____<br>NO ____<br>NO ____ |
| Mencione si mejoró la sintomatología después de la administración de soluciones por la vena | SI ____                       | NO ____                       |

| <b>CUESTIONARIO DE TERAPIAS COMPLEMENTARIAS</b>  |         |         |
|--|---------|---------|
| 1. ¿Durante el último mes, usó algún tipo de tratamiento además de los medicamentos recetados por su médico, como por ejemplo, tomar té, infusiones, uso de yerbas, aromaterapia, acupuntura, homeopatía, licuados o algún otro tratamiento? | SI ____ | NO ____ |
| En caso de haber contestado "SI" a la pregunta anterior, por favor describa ¿Cuál fue el tratamiento utilizado? (Puede escribir más de uno)  |         |         |
| a)   |         |         |
| b)   |         |         |
| c)   |         |         |
| d)   |         |         |
| e)   |         |         |
| 2. Durante el último mes, ¿Usó algún tratamiento de los mencionados arriba para complementar el tratamiento que su médico le indicó, <b>sin interrumpir</b> su tratamiento médico?   | SI ____ | NO ____ |
| 3. Durante el último mes, ¿Usó algún tratamiento de los mencionados arriba <b>para sustituir por completo o disminuir en parte</b> , el uso de los medicamentos recetados por su médico?   | SI ____ | NO ____ |

**MINI MENTAL STATE EXAMINATION  
(MMSE)  
Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)**

Nombre: \_\_\_\_\_ Varón [ ] Mujer [ ]  
 Fecha: \_\_\_\_\_ F. nacimiento: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_  
 Estudios/Profesión: \_\_\_\_\_  
 Observaciones: \_\_\_\_\_

|  |  |  |
|--|--|--|
| En qué año estamos? 0-1<br>¿En qué estación? 0-1<br>¿En qué día (fecha)? 0-1<br>¿En qué mes? 0-1<br>¿En qué día de la semana? 0-1  | <b>ORIENTACIÓN TEMPORAL (Máx.5)</b>                                      |  |
| ¿En qué hospital (o lugar) estamos? 0-1<br>¿En qué piso (o planta, sala, servicio)? 0-1<br>¿En qué pueblo (ciudad)? 0-1<br>¿En qué provincia estamos? 0-1<br>¿En qué país (o nación, autonomía)? 0-1   | <b>ORIENTACIÓN ESPACIAL (Máx.5)</b>                                      |  |
| Nombre tres palabras Peseta-Caballo Manzana (o Balón-Bandera-Arbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces.<br>Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1<br>(Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)  | <b>Nº de repeticiones necesarias FIJACIÓN-Recuerdo Inmediato (Máx.3)</b> |  |
| Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres, ¿Cuántas le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés.<br>30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1<br>(O 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M 0-1)  | <b>ATENCIÓN CÁLCULO (Máx.5)</b>  |  |
| Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente.<br>Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1<br>(Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)  | <b>RECUERDO diferido (Máx.3)</b>   |  |
| <b>DENOMINACIÓN.</b> Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera.<br>Lápiz 0-1 Reloj 0-1<br><br><b>REPETICIÓN.</b> Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "En un trigal había 5 perros") 0-1<br><br><b>ÓRDENES.</b> Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo".<br>Coje con mano d. 0-1<br>dobla por mitad 0-1<br>pone en suelo 0-1<br><br><b>LECTURA.</b> Escriba legiblemente en un papel "Cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1<br><br><b>ESCRITURA.</b> Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1<br><br><b>COPIA.</b> Dibuje 2 pentágonos interseccionados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos e intersección. 0-1 | <b>LENGUAJE (Máx.9)</b>  |  |
| Puntuaciones de referencia 27 ó más: normal 24 ó menos: sospecha patológica 12-24: deterioro 9-12 : demencia   | <b>Puntuación Total (Máx.: 30 puntos)</b>                                |  |

