

UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO
DIVISIÓN ACADÉMICA DE CIENCIAS DE LA SALUD
Jefatura del Área de Estudios de Posgrado



“Frecuencia de hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina y/o hipoglucemiantes orales en la clínica de diabetes del Hospital Regional De Alta Especialidad Gustavo A. Rovirosa”

**TESIS PARA OBTENER EL
DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
M E D I C I N A I N T E R N A**

PRESENTA:

Dr. Eduardo Rodríguez Zárate

DIRECTOR

Dra. Ester Rodríguez Sánchez

VILLAHERMOSA TABASCO

FEBRERO 2019



OFICIO DE AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DEL TRABAJO DE TESIS



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Jefatura del
Área de Estudios
de Posgrado



Of. No. 0250/DACS/JAEP
11 de febrero de 2019

ASUNTO: Autorización impresión de tesis

C. Eduardo Rodríguez Zárate
Especialidad en Medicina Interna
Presente

Comunico a Usted, que ha sido autorizada por el Comité Sinodal, integrado por los profesores investigadores Dra. Zoila Morales Ramos, Dr. Éufrates Hernández Núñez, Dra. Alejandra Anlehu Tello, Dr. Nicolás Valencia Serano y la Dra. Flor del Pilar González Javier, impresión de la tesis titulada: "Frecuencia de hipoglucemia en pacientes con diabetes Mellitus tipo 2 tratados con insulina y/o hipoglucemiantes orales en la clínica de diabetes del Hospital Regional de Alta Especialidad Gustavo A. Rovirosa", para sustento de su trabajo recepcional de la Especialidad en Medicina Interna, donde fungen como Directores de Tesis el Dra. Esther Rodríguez Sánchez.

Atentamente


Dra. Miriam Carolina Martínez López
Directora

UJAT

DACS
DIRECCIÓN

C.c.p.- Dra. Esther Rodríguez Sánchez.- Director de Tesis
C.c.p.- Dra. Zoila Morales Ramos.- Sinodal
C.c.p.- Dr. Éufrates Hernández Núñez.- Sinodal
C.c.p.- Dra. Alejandra Anlehu Tello.- Sinodal
C.c.p.- Dr. Nicolás Valencia Serrano.- Sinodal
C.c.p.- Dra. Flor del Pilar González Javier.- Sinodal

C.c.p.- Archivo
DC/MCML/MO/MACA/lkrd*

Miembro CUMEX desde 2008
Consortio de
Universidades
Mexicanas
www.consorcio.org.mx

Av. Crnel. Gregorio Méndez Magaña, No. 2838-A,
Col. Tamulté de las Barrancas,
C.P. 86150, Villahermosa, Centro, Tabasco
Tel.: (993) 3581500 Ext. 6314, e-mail: posgrado.dacs@ujat.mx



ACTA DE REVISIÓN DE TESIS



UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO
"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Jefatura del
Área de Estudios
de Posgrado



ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la ciudad de Villahermosa Tabasco, siendo las 09:00 horas del día 11 del mes de FEBRERO de 2019 se reunieron los miembros del Comité Sinodal (Art. 71 Núm. III Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente) de la División Académica de Ciencias de la Salud para examinar la tesis de grado titulada:

"Frecuencia de hipoglucemia en pacientes con diabetes Mellitus tipo 2 tratados con insulina y/o hipoglucemiantes orales en la clínica de diabetes del Hospital Regional de Alta Especialidad Gustavo A. Rovirosa"

Presentada por el alumno (a):

Rodríguez Zarate Eduardo
Apellido Paterno Materno Nombre (s)

Con Matricula

1 5 1 E 5 6 0 0 5

Aspirante al Diploma de:

Especialidad en Medicina Interna

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS** en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

COMITÉ SINODAL

Dra. Ester Rodríguez Zarate
Directores de Tesis

Dra. Zoila Morales Ramos

Dr. Eufrates Hernández Núñez

Dra. Alejandra Anlehu Tello

Dr. Nicolás Valencia Serrano

Dra. Flor del Pilar González Javier

C.c.p. - Archivo
DC MCML/MO MACA/lkrd*

Miembro CUMEX desde 2008
Consortio de
Universidades
Mexicanas

Av. Crnel. Gregorio Méndez Magaña, No. 2838-A,
Col. Tamulá de las Barrancas,
C.P. 86150, Villahermosa, Centro, Tabasco
Tel.: (993) 3581500 Ext. 6314. e-mail: posgrado.dac@ujat.mx



CARTA DE CESIÓN DE DERECHOS



UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Dirección



Carta de Cesión de Derechos

En la ciudad de Villahermosa Tabasco el día 08 del mes de febrero del año 2019, el que suscribe, Eduardo Rodríguez Zárate, alumno del programa de la Especialidad en Medicina Interna, con número de matrícula 151e56005 adscrito a la División Académica de Ciencias de la Salud, manifiesta que es autor intelectual del trabajo de tesis titulada: "Frecuencia de hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina y/o hipoglucemiantes orales en la clínica de diabetes del Hospital Regional De Alta Especialidad Gustavo A. Roviroso", bajo la Dirección de la doctora Ester Rodríguez Sánchez, Conforme al Reglamento del Sistema Bibliotecario Capítulo VI Artículo 31. El alumno cede los derechos del trabajo a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficos o datos del trabajo sin permiso expreso del autor y/o director del trabajo, el que puede ser obtenido a la dirección: Eduardo_8212@hotmail.com, Si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Eduardo Rodríguez Zárate

Nombre y Firma

DIVISIÓN ACADÉMICA DE
CIENCIAS DE LA SALUD



JEFATURA DEL ÁREA DE
ESTUDIOS DE POSGRADO

Sello

Av. Universidad s/n, Zona de la Cultura, Col. Magisterial, C.P. 86040 Villahermosa, Tabasco
Tel. (993) 358.15.00 Ext. 6134

www.ujat.mx



DEDICATORIA

A la memoria de mis abuelitos el Sr. Encarnación Rodríguez Serrano y la Sra. Gabriela Ramírez Salinas, con mucho cariño.

A mi amadísima madre la Sra. Georgina Zárate Cortés, quien con su inmenso amor me ha sabido guiar, ha creído en mí y ha sido mi pilar y sostén para alcanzar todas mis metas.

A mi padre el Sr. Fortunato Rodríguez Ramírez, por ser un gran padre, él, quien con su ejemplo y su amor me ha dado su apoyo incondicional para lograr ésta meta.

A mi hermano Miguel Ángel Rodríguez Zárate, que siempre ha estado ahí apoyándome, sin ti no hubiera logrado esta meta.

A mis tías la Sra. Clara Zárate Cortés y la Sra. Antonia Zárate Cortés y mi prima la Sra. Felisa Bertha Rodríguez, quienes han sido parte fundamental de mi vida y de mis logros.

A mi amada esposa Sally Guadalupe Cruz Chanona, que ha sido mi compañera, mi mejor amiga y mi confidente, que me ha escuchado, me ha aconsejado y me ha tenido paciencia, siempre dándome todo su amor.



AGRADECIMIENTO

Agradezco primordialmente a Dios, por la vida y las oportunidades que han marcado mi camino, por situarme en el lugar correcto para continuar superándome y por las anécdotas o situaciones que me han permitido ser una mejor persona.

A la Dra. Ester Rodríguez de una manera muy particular le agradezco ser mi mentora para realizar mi investigación correspondiente a la presente tesis; tenga presente que admiro su dedicación y reconozco su gran labor ante la problemática de salud existente.

A mis catedráticos y amigos, la Dra. Zoila Morales, el Dr. Francisco Olán, el Dr. Eufrates Hernández y el Dr. Nicolás Valencia, agradezco su tiempo, su esfuerzo, su paciencia así como las enseñanzas que me otorgaron durante mi residencia. Fue gracias a ustedes que hoy en día haya culminado mi especialidad.

A mis compañeros, muchas gracias por compartir este camino, tengan siempre mi más sincera amistad.

Por último, pero no menos importante agradezco al Hospital Regional de Alta Especialidad Gustavo A. Rovirosa por permitirme formarme en sus instalaciones; y a todas esas personas que de manera directa o indirecta fueron parte de esta meta alcanzada.



Es momento de abrirme paso y seguir caminando, “Caminante son tus huellas del camino y nada más, al andar se hace el camino y al volver la vista atrás se ve la senda que nunca se ha de volver a pisar, caminante no hay camino, se hace camino al andar”.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



ÍNDICE

DEDICATORIA	IV
AGRADECIMIENTO	V
ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICAS	IX
ABREVIATURAS	X
GLOSARIO	XI
RESUMEN	XIII
ABSTRACT	XIV
I. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Antecedentes	1
1.2 Definición	1
1.3 Etiología y Fisiopatología	2
1.4 Factores	3
1.5 Clasificación	4
1.6 Tratamiento	4
1.6.1 Glucagón	5
1.6.2 Prevención de la hipoglucemia	5
1.7 Panorama Internacional	6
III. JUSTIFICACIÓN	8
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
5.1 Pregunta de investigación	10
VII. OBJETIVOS	11
7.1 General	11
7.2 Específicos	11
VIII. MATERIALES Y MÉTODOS	12
8.1 Tipo de Estudio	12
8.2 Universo y Muestra	12
8.3 Criterios de inclusión y exclusión	12
8.4 Instrumento y método de recolección de datos	13
8.5 Análisis de los datos	14
8.6 Aspectos éticos	14
IX. RESULTADOS	15
X. DISCUSIÓN	22
XII. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	25



12.1 Conclusiones	25
12.2 Recomendaciones	25
XIV. REFERENCIAS	27
ANEXOS	29

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICAS

Tabla 1: Características de los pacientes estudiados	15
Tabla 2: Comparación de pacientes sin y con hipoglucemia.....	18
Gráfica 1: Distribución de los pacientes en tratamiento con insulina	16
Gráfica 2: Distribución de insulinas de acción intermedia y prolongada por esquema	16
Gráfica 3 Pacientes con hipoglucemiantes orales exclusivamente.....	17
Gráfica 4 Frecuencia de hipoglucemia por tipo de esquema	19
Gráfica 5 Frecuencia de hipoglucemia en pacientes con hipoglucemiantes orales solos	20
Gráfica 6 Forest Plot. Riesgo de hipoglucemia	21

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



ABREVIATURAS

IMC: Índice de masa corporal

HBA1C: Hemoglobina glucosilada

TFG: Tasa de filtrado glomerular

HO: Hipoglucemiante oral

BGN: Biguanidas

SFU: Sulfonilureas

IDPP4: Inhibidores de dipeptidil peptidasa tipo 4

NPH: Insulina Neutra protamina de Hagerdon

OR: Odds Ratio

IC95%: Intervalo de confianza del 95%



GLOSARIO

Hipoglucemia: Evento que va acompañado o no de síntomas típicos de hipoglucemia (diaforesis, taquicardia, temblor), con glucosa sanguínea, capilar o plasmática <70 mg/dl.

Hipoglucemia grave: Se define como aquella en la que el paciente requiere asistencia para su tratamiento.

Esquema de insulina basal: Pacientes que reciben exclusivamente insulina de acción intermedia o prolongada (NPH, Glargina, Detemir)

Esquema de insulina basal bolos: Pacientes que reciben insulina de acción intermedia o prolongada en combinación con análogos de insulina de acción rápida (lispro, degludec, aspart).

Esquema de insulina premezcla: Paciente en tratamiento con insulina premezclada 75% insulina de acción intermedia, 25 % de insulina lispro.

Hipoglucemiantes orales: Grupo de fármacos, biguanudas, sulfonilureas, inhibidores de DPP-4, inhibidores de SGLT-2, utilizados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.



Control glucémico: Pacientes que cumplen las metas de tratamiento establecidas por la ADA, para efectos de nuestro estudio, pacientes con hemoglobina glucosilada <7%.

HbA1c: Marcador de control glucémico que nos indica el promedio de glucosa de 3 meses.

Enfermedad renal crónica: Disminución de la función renal, TFG < 60ml/min, que se acompaña de cambios estructurales (KDIGO 2012).

Duración de la enfermedad: Tiempo desde el diagnóstico.



RESUMEN

Título: “Frecuencia de hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina y/o hipoglucemiantes orales en la clínica de diabetes del Hospital Regional De Alta Especialidad Gustavo A. Rovirosa”

Objetivo: Evaluar la frecuencia de hipoglucemia, con el fin de conocer su prevalencia, evaluar su asociación con el tipo de tratamiento, control glucémico y enfermedad renal crónica.

Materiales y Métodos: Estudio observacional, los datos se obtuvieron mediante un cuestionario, entrevista y revisión de expedientes.

Resultados: La prevalencia de hipoglucemia fue del 21.4%, hipoglucemia grave 1.6%. El riesgo de hipoglucemia fue significativamente mayor con insulina (OR 3.01 IC95% 1.78-7.07), hemoglobina glucosilada <7% (OR 10.25 IC95% 3.56-29.56), y enfermedad renal crónica (OR 17.18 IC95% 3.53-83.74).

Conclusiones: La prevalencia de hipoglucemia, no fue mayor que la reportada en estudios previos, la prevalencia de hipoglucemia grave fue baja. Los pacientes con insulina, controlados y con enfermedad renal crónica tuvieron riesgo significativamente mayor.

Palabras Claves: Diabetes mellitus, hipoglucemia; hipoglucemiantes orales, insulina basal, basal bolus, basal plus, hemoglobina glucosilada.



ABSTRACT

Title: "Frequency of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with insulin and / or oral hypoglycaemic agents in the diabetes clinic of the Regional Hospital of High Specialty Gustavo A. Rovirosa"

Objective: To evaluate the frequency of hypoglycemia, in order to know its prevalence, evaluate its association with the type of treatment, glycemic control and chronic kidney disease.

Materials and Methods: Observational study, the data were obtained through a questionnaire, interview and records.

Results: The prevalence of hypoglycemia was 21.4%, severe hypoglycemia 1.6%. The risk of hypoglycemia was significantly higher with insulin (OR 3.01 95% CI 1.78-7.07), glycosylated hemoglobin <7% (OR 10.25 95% CI 3.56-29.56), and chronic kidney disease (OR 17.18 IC95% 3.53-83.74).

Conclusions: The prevalence of hypoglycemia was not higher than that reported in previous studies; the prevalence of severe hypoglycaemia was low. Patients with insulin, controlled and with chronic kidney disease had significantly higher risk.

Key Words: Diabetes mellitus, hypoglycaemia; oral hypoglycaemic agents, basal insulin, basal bolus, basal plus, glycosylated hemoglobin.



I. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes

La hipoglucemia iatrogénica causa morbilidad recurrente en la mayoría de las personas con diabetes tipo 1 y en muchos con diabetes tipo 2 y es fatal en algunos casos. Además, la barrera de la hipoglucemia impide el mantenimiento de la euglucemia durante la evolución de la diabetes, por lo tanto, la realización completa de los beneficios del control glucémico raramente se logra, por consiguiente, la hipoglucemia es el factor limitante crítico en el manejo de la diabetes a corto y largo plazos¹.

1.2 Definición

The American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia definió y clasificó la hipoglucemia.

- 1) hipoglucemia grave: Un evento que requiere la asistencia de otra persona para administrar activamente carbohidratos, glucagón u otras acciones de resucitación.
- 2) Hipoglucemia sintomática documentada: Un evento durante el cual los síntomas típicos de la hipoglucemia se acompañan de una concentración de glucosa plasmática medida ≤ 70 mg/dl.



3) Hipoglucemia asintomática: Un evento que no va acompañado de síntomas típicos de hipoglucemia, pero con una concentración de glucosa plasmática medida ≤ 70 mg/d

4) Probable hipoglucemia sintomática: Un evento durante el cual los síntomas de hipoglucemia no van acompañados de una determinación de glucosa en plasma (pero que presumiblemente fue causada por una concentración de glucosa en plasma de 70 mg/dl)¹

1.3 Etiología y Fisiopatología

Los síntomas de hipoglucemia pueden ser idiosincráticos pero a menudo los pacientes diabetes aprenden a reconocer los síntomas. Los síntomas autonómicos incluyen palpitaciones, temblor, hambre y diaforesis. Síntomas neuroglucopénicos incluyen alteraciones conductuales, dificultad para pensar, confusión, convulsiones, coma e incluso la muerte.¹

En personas con diabetes, la hipoglucemia es el resultado de la interrelación de exceso relativo o absoluto de insulina y compromiso de las defensas contra la caída de la concentración de glucosa plasmática.¹

El exceso de insulina de vez en cuando es el resultado de las imperfecciones farmacocinéticas de todas las preparaciones de insulina y secretagogos de insulina utilizados para tratar la diabetes en el contexto de una serie de factores como la



ingesta de alimentos, el ejercicio, las interacciones medicamentosas (incluido el alcohol) y la sensibilidad alterada a la insulina y aclaramiento de insulina.¹

Las defensas fisiológicas comprometidas contra la caída de las concentraciones de glucosa en plasma son el resultado de la fisiopatología de la contrarregulación de la glucosa, los mecanismos que normalmente previenen o corrigen rápidamente la hipoglucemia, al menos en diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 avanzada. La fisiopatología incluye el deterioro de las tres defensas clave contra la caída de los niveles de glucosa en plasma en el estado deficiente de insulina endógena: 1) los niveles de insulina no disminuyen, 2) los niveles de glucagón no aumentan, y 3) el aumento de los niveles de epinefrina suele ser atenuado (es decir, el umbral glucémico para la secreción de epinefrina se desplaza a una concentración más baja de glucosa en plasma).¹

En el contexto de la ausencia de respuestas de insulina y glucagón, la respuesta de epinefrina atenuada causa el síndrome de contrarregulación defectuosa de glucosa.

La respuesta simpaticoadrenal atenuada (neural simpática así como también adrenomedular) también causa que el síndrome clínico de hipoglucemia no sea consciente, es decir, la pérdida de los síntomas de advertencia que anteriormente permitían al paciente reconocer la hipoglucemia en desarrollo y tomar medidas correctivas.¹

1.4 Factores

Un estudio japonés reciente que evaluó tasa de incidencia e identificó factores de riesgo asociados con episodios de hipoglucemia grave en pacientes con tratamiento para diabetes mellitus encontró que los principales predictores de eventos



hipoglucémicos graves fueron la edad y el uso actual de insulina y/o sulfonilureas, que también se han notificado como factores de riesgo de hipoglucemia en estudios previos². En concordancia, un estudio llevado a cabo en el reino unido en 2014 reveló que el uso actual de sulfonilureas y el uso actual de insulina fueron los factores de riesgo más importantes para la hipoglucemia grave. Además, la edad y la insuficiencia renal preexistente y el deterioro cognitivo/demencia aumentaron el riesgo de hipoglucemia grave en la población general y parecían tener un impacto en el riesgo de hipoglucemia grave entre los usuarios de sulfonilureas³.

1.5 Clasificación

El síndrome clínico de hipoglucemia se documenta convincentemente con la triada de Whipple's: Síntomas consistentes con hipoglucemia, concentración plasmática de glucosa baja y alivio de los síntomas cuando se eleva la concentración plasmática de glucosa. En pacientes diabéticos, la hipoglucemia se clasifica como asintomática o bioquímica y sintomática o grave, la cual requiere ayuda por otra persona¹.

1.6 Tratamiento

Los médicos deben seguir aconsejando a los pacientes que traten la hipoglucemia con carbohidratos de acción rápida al valor de alerta de glucosa en sangre de 70 mg/dL (3,9 mmol/L) o menos. El tratamiento de la hipoglucemia requiere la ingestión de alimentos que contengan glucosa o carbohidratos. La respuesta glucémica aguda se correlaciona mejor con el contenido de glucosa de los alimentos que con el contenido de carbohidratos de los alimentos. La glucosa pura es el tratamiento



preferido, pero cualquier forma de carbohidratos que contenga glucosa elevará la glucosa en sangre. La grasa añadida puede retardar y luego prolongar la respuesta glucémica aguda. La actividad continua de la insulina o los secretagogos de insulina pueden provocar hipoglucemia recurrente a menos que se ingiera más alimento después de la recuperación. Una vez que la glucosa vuelve a la normalidad, se debe aconsejar a la persona que coma una comida o refrigerio para prevenir la hipoglucemia recurrente.⁴

1.6.1 Glucagón

El uso de glucagón está indicado para el tratamiento de la hipoglucemia en personas que no pueden o no desean consumir carbohidratos por vía oral. Aquellos en contacto directo con personas con diabetes propensa a la hipoglucemia (miembros de la familia, compañeros de habitación, personal escolar, proveedores de cuidado infantil, personal de instituciones correccionales o compañeros de trabajo) deben ser instruidos sobre el uso de kits de glucagón, incluyendo el kit es y cuándo y cómo administrar el glucagón. No es necesario que un individuo sea un profesional de la salud para administrar el glucagón en forma segura. Se debe tener cuidado para asegurarse de que los kits de glucagón no hayan expirado.⁴

1.6.2 Prevención de la hipoglucemia

La prevención de la hipoglucemia es un componente crítico del control de la diabetes. Automonitoreo de la glucosa y, para algunos pacientes, Monitoreo continuo de la glucosa son herramientas esenciales para evaluar el tratamiento y detectar hipoglucemia incipiente. Los pacientes deben comprender las situaciones que



aumentan su riesgo de hipoglucemia, como el ayuno de pruebas o procedimientos, comidas retrasadas, durante o después del ejercicio intenso y durante el sueño. La hipoglucemia puede aumentar el riesgo de daño a sí mismo o a otros, como conducir. Es necesario enseñar a las personas con diabetes a equilibrar el uso de insulina y el consumo de carbohidratos y el ejercicio, pero estas estrategias no siempre son suficientes para la prevención.

1.7 Panorama Internacional

The global HAT study examinó la prevalencia y las tasas de hipoglucemia en una gran cohorte mundial de pacientes con diabetes tratados con insulina, se incluyeron muchos países y varias regiones sin datos previamente publicados. La hipoglucemia informada por el paciente en una población global se produjo con mayor frecuencia que la informada previamente, con marcadas variaciones en las distintas regiones geográficas. Los pacientes con Diabetes tipo 1 en el norte de Europa/Canadá y Latinoamérica informaron las tasas más altas de hipoglucemia. Las diferencias regionales en la hipoglucemia tanto general como nocturna también se observaron en pacientes con Diabetes tipo 2, con las tasas más altas reportadas en Rusia y Europa del Este y las tasas más bajas en el sudeste asiático y el Medio Oriente. Las diferencias también fueron evidentes en las tasas de hipoglucemia grave. En particular, América Latina tuvo las tasas más altas de hipoglucemia grave para Diabetes tipo 1 y Diabetes tipo 2. Las tasas de hipoglucemia solo se asociaron débilmente con el nivel de HbA1c para Diabetes tipo 1 y no parecieron estar significativamente asociadas con el nivel de HbA1c en Diabetes tipo 2. Hubo una



asociación entre el aumento de las tasas de hipoglucemia y la duración del tratamiento con insulina en la Diabetes tipo 2.⁵

Un artículo de revisión publicado por la ADA en 2005 reportó una prevalencia anual de hipoglucemia del 30%.⁶

En un meta análisis publicado en 2015 se reportó una prevalencia de hipoglucemia del 45%, y una prevalencia de hipoglucemia grave del 6%.⁷

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



III. JUSTIFICACIÓN

A pesar de las mejoras continuas en la tecnología y la atención, vivir con diabetes sigue siendo un desafío para muchos pacientes. La hipoglucemia puede afectar todos los aspectos de la vida, incluido el empleo, la conducción, las actividades recreativas relacionadas con el ejercicio y los viajes, y se deben tomar medidas en todas estas situaciones para evitar este efecto secundario potencialmente peligroso de la terapia con insulina.

La hipoglucemia sigue siendo la mayor barrera para lograr y mantener un control estricto de la glucemia en personas con diabetes tipo 1 y personas con diabetes tipo 2 en tratamiento con insulina o sulfonilureas.⁸

La prevalencia de hipoglucemia grave (que requiere la asistencia de otra persona para la recuperación) varía según el tipo de diabetes y la duración del tratamiento, que varía del 7% en personas con diabetes tipo 2 con sulfonilureas o insulina durante menos de 2 años al 46% en aquellos con diabetes tipo 1 de larga duración (> 15 años).⁸

La hipoglucemia no grave (eventos manejables por la persona con diabetes) también es un problema importante ya que los síntomas pueden ser desagradables y aversivos, y pueden interferir con el seguimiento de las recomendaciones de tratamiento.⁸

En el UKPDS la hipoglucemia fue un obstáculo importante para lograr las metas de glucemia. De los sujetos que recibieron sulfonilureas durante 6 años, el 45% experimentó al menos un episodio de hipoglucemia y 3% experimentó hipoglucemia grave. En comparación, 76% de sujetos tratados con insulina experimentó al menos



un episodio de hipoglucemia y 11% experimentó hipoglucemia grave. El tratamiento con metformina, sin embargo, solo incrementó ligeramente la incidencia de hipoglucemia.⁹

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hipoglucemia grave (que requiere asistencia para la recuperación) se asocia con una morbilidad significativa y es temida por la mayoría de las personas con diabetes y sus familias. Causa estrés y ansiedad y puede influir en el autocontrol y el control glucémico.

El presente trabajo pretende responder y aportar información a la comunidad médica acerca de la prevalencia de hipoglucemia en pacientes tratados con insulina, hipoglucemiantes orales o tratamiento combinado, para determinar los factores que confieren mayor riesgo de presentar episodios de hipoglucemia, hipoglucemia grave, disminuir la morbimortalidad y mejorar la adherencia al tratamiento.

5.1 Pregunta de investigación

¿Cuál es la frecuencia de hipoglucemia en individuos con diabetes mellitus tratados con insulina, hipoglucemiantes orales o tratamiento combinado y cuáles son los factores de riesgo que confieren mayor susceptibilidad, en los pacientes que acudieron a la clínica de diabetes del Hospital Regional de Alta especialidad Gustavo A. Rovirosa Pérez, en el periodo de noviembre de 2017 a mayo de 2018?



VII. OBJETIVOS

7.1 General

Evaluar con qué frecuencia se presenta hipoglucemia en los pacientes que acuden a clínica de diabetes con el fin de conocer su prevalencia y evaluar su asociación con el tipo de tratamiento, control glucémico y enfermedad renal crónica.

7.2 Específicos

Determinar las características sociodemográficas de la población atendida en la clínica de diabetes

Determinar la frecuencia de hipoglucemia en los pacientes que acuden a clínica de diabetes

Determinar la frecuencia de hipoglucemia grave

Determinar la frecuencia de hipoglucemia en pacientes tratados con insulina

Determinar la frecuencia de hipoglucemia en pacientes tratados con hipoglucemiantes orales

Comparar el riesgo de hipoglucemia entre los pacientes tratados con insulina versus hipoglucemiantes orales

Evaluar la asociación de hipoglucemia con el nivel de hemoglobina glucosilada

Evaluar la asociación de hipoglucemia con enfermedad renal crónica



VIII. MATERIALES Y MÉTODOS

8.1 Tipo de Estudio

Estudio observacional, descriptivo, transversal.

8.2 Universo y Muestra

- Universo: Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el hospital regional de alta especialidad Gustavo A. Rovirosa Pérez.
- Muestra: Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que acuden a control en la clínica de diabetes del Hospital Regional de Alta Especialidad Gustavo A. Rovirosa Pérez

8.3 Criterios de inclusión y exclusión

- Inclusión

Pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, que acuden a consulta de seguimiento trimestral, sepan leer y escribir, han recibido capacitación sobre hipoglucemia, cuenten con expediente clínico completo, glucómetro y registros de glucometría capilar, así como, en los últimos 6 meses cuenten con depuración de creatinina, cuantificación de proteínas en orina y hemoglobina glucosilada.



- Exclusión

Los pacientes serán excluidos si son menores de 18 años de edad, tienen diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 o gestacional, no cuentan con glucómetro, registros de glucometria capilar, hemoglobina glucosilada, depuración de creatina cuantificación de proteínas en orina y no han sido ingresados al programa de seguimiento ni hayan recibido capacitación sobre hipoglucemia.

8.4 Instrumento y método de recolección de datos

Se entrevistaron a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que acudieron a consulta subsecuente en el periodo de noviembre de 2018 a Mayo de 2019, se les aplicó un cuestionario con el fin de conocer si saben reconocer un cuadro de hipoglucemia, número de episodios en el mes previo, cantidad de veces que requirió asistencia por un cuadro de hipoglucemia (véase anexo 1), además. durante la consulta se obtuvieron datos como peso, talla, circunferencia de cintura, registros de glucometria capilar, tratamiento hipoglucemiante en el último mes, se revisaron expedientes para obtener datos como duración de la enfermedad, depuración de creatinina en orina de 24 horas para valorar la presencia de enfermedad renal crónica, nivel de hemoglobina glucosilada, hipertensión arterial, neuropatía y retinopatía, con los datos obtenidos se procedió a construir una base de dato una base de datos con el software Microsoft Excel.



8.5 Análisis de los datos

Análisis de los datos se llevó a cabo utilizando el software Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 16 (IBM Corporation, Somers, Nueva York, EE. UU.). Se calcularon las estadísticas descriptivas de la proporción, la media y la desviación estándar para las características de fondo, se determinó la prevalencia, así como, la frecuencia de hipoglucemia con los diferentes esquemas de tratamiento; para evaluar la asociación de riesgo, para las variables categóricas se construyeron tablas de contingencia y se obtuvo la razón de momios (Odds Ratio IC 95%) con el propósito de determinar la asociación de la hipoglucemia con los esquemas de tratamiento prescritos, el control metabólico y la enfermedad renal crónica.

8.6 Aspectos éticos

De acuerdo con los principios establecidos en la **Declaración de Helsinki** y en las disposiciones del **Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud**, título segundo, artículo 17, este estudio que por su diseño metodológico en el que se utilizaron técnicas y métodos de investigación documental, retrospectivos (cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes) y que no se realizaron intervenciones ni modificaciones intencionadas en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que se seleccionaron para el estudio, se clasificó como investigación sin riesgo, y de acuerdo a lo establecido en el título segundo, artículo 22 del reglamento antes mencionado, se puede dispensar el consentimiento informado escrito, por lo que el comité de ética procedió a autorizar el estudio.



IX. RESULTADOS

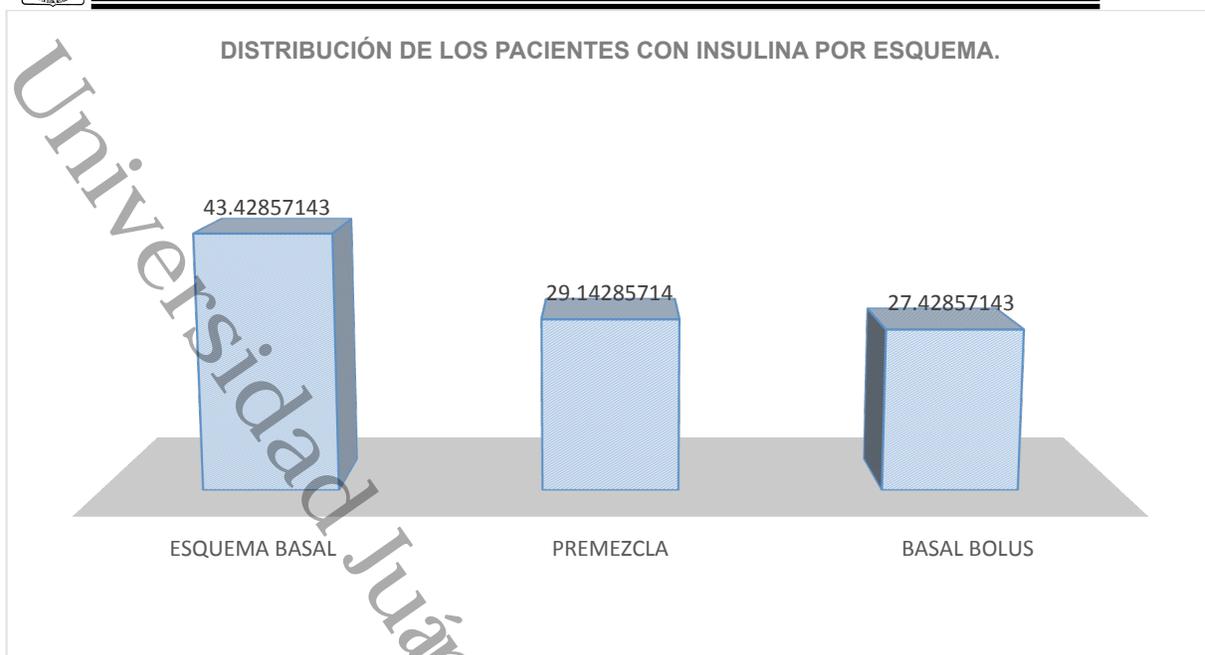
Se seleccionaron 243 pacientes con una edad media de 57.42 años, media de IMC 30.97 Kg/1.73m², media de hemoglobina glucosilada de 6.85% y una duración media de la diabetes mellitus tipo 2 de 16.02 años (véase Tabla 1).

Tabla 1: Características de los pacientes estudiados

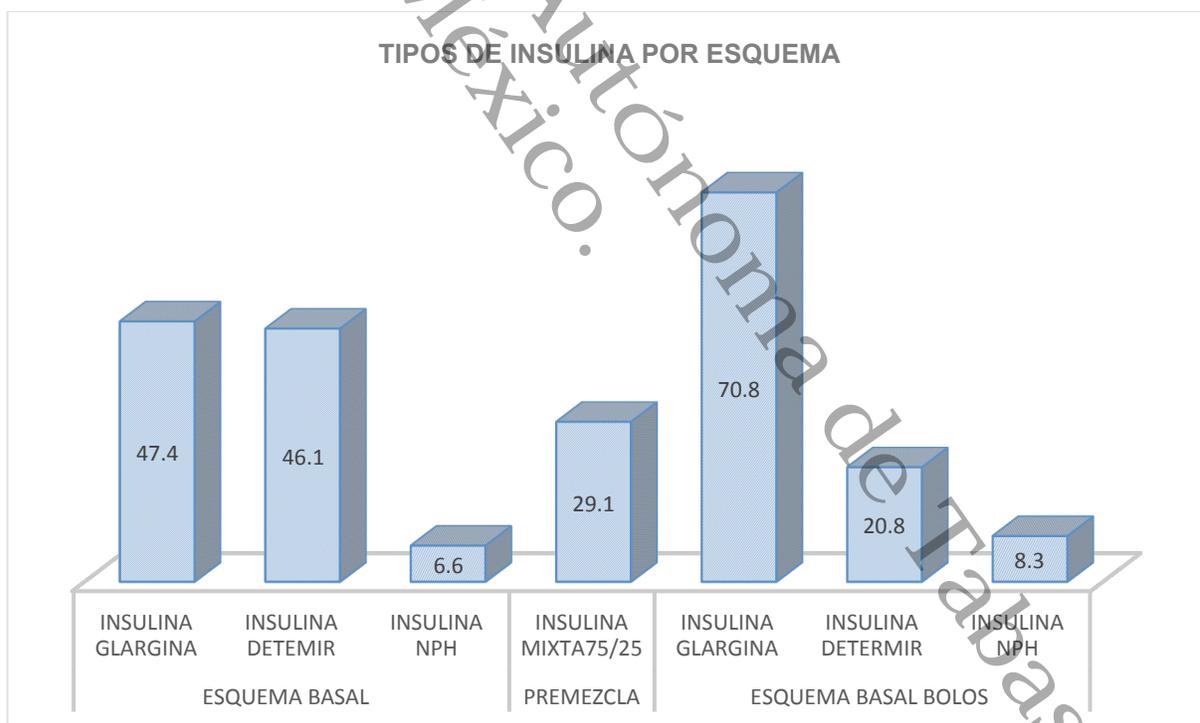
Características	
Total , No.	243
Edad, media	57.42
Género:	
Masculino, No. (%)	164 (67.48)
Femenino, No. (%)	79 (32.52)
Duración de la diabetes (años), media	16.01
IMC* (kg/m ²), media	30.97
HbA1C* (%), media	6.85
Sabe reconocer un cuadro de hipoglucemia, No. (%)	183 (75.64)
*IMC: Índice de masa corporal	
*HbA1C: Hemoglobina Glucosilada	

El 75.64% de nuestra población reportó que sabe reconocer un cuadro de hipoglucemia (véase Tabla 1).

En cuanto al tratamiento el 72.01% de los pacientes recibe alguno de los tres esquemas de insulina utilizados en nuestra clínica de diabetes, basal 43.42%, basal bolos 27.42%(48), insulina premezcla 29.14% (véase gráficas 1 y 2).



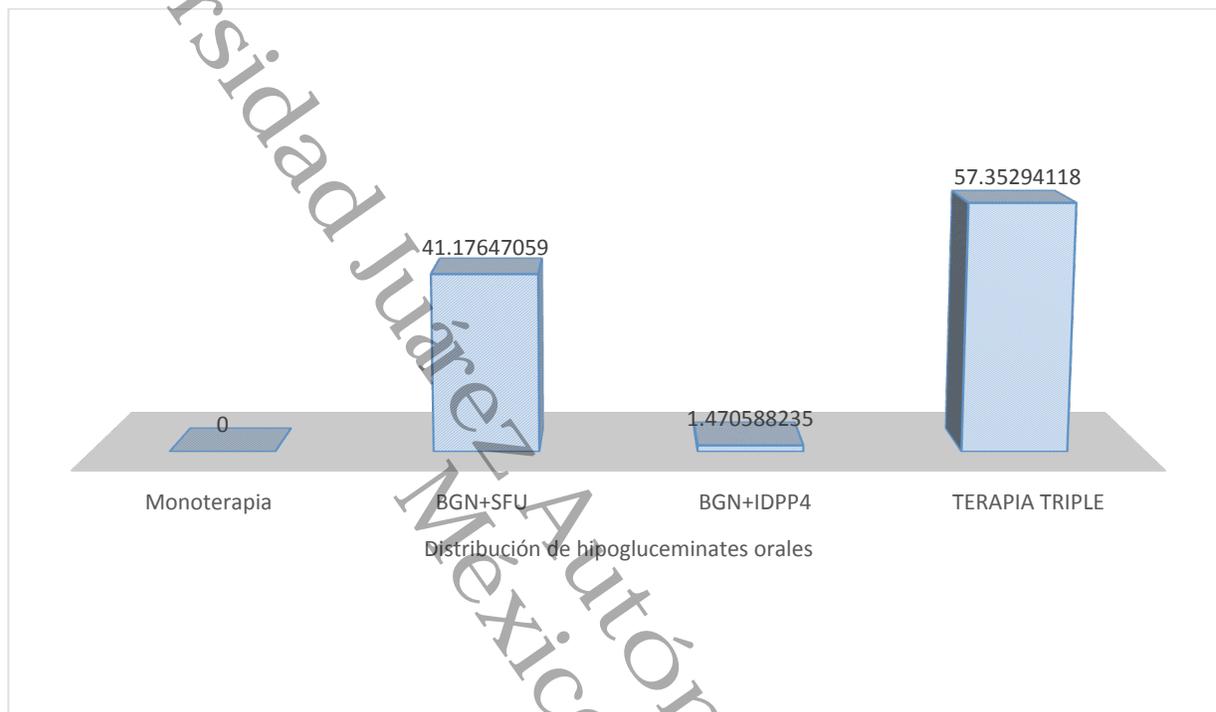
Gráfica 1: Distribución de los pacientes en tratamiento con insulina



Gráfica 2: Distribución de insulinas de acción intermedia y prolongasa por esquema



El 27.98% de nuestra población recibe exclusivamente hipoglucemiantes orales (véase gráfica 3).



Gráfica 3 Pacientes con hipoglucemiantes orales exclusivamente

De los 243 pacientes seleccionados 52 reportaron al menos un evento de hipoglucemia en el periodo comprendido entre noviembre de 2017 y abril de 2018, la prevalencia de hipoglucemia fue del 21.4%, la prevalencia de hipoglucemia grave fue del 1.65%, los pacientes con reporte de hipoglucemia se caracterizaron por tener una edad media de 59.8 años de edad, el 84.5% recibían insulina, y de estos ninguno en combinación con glibenclamida, en los pacientes con hipoglucemiantes orales solos, el 15.5% recibían glibenclamida, la hemoglobina glucosilada media fue de 5.97% y mayor duración de la enfermedad 18.4 años, (véase Tabla 2).



Tabla 2: Comparación de pacientes sin y con hipoglucemia

	HIPOGLUCEMIA	
	NO	SI
Total, No. (%)	191 (78.6)	52 (21.4)
Edad (años), media	56.78	59.8
Genero		
Masculino, No. (%)	63 (32.9)	16 (30.7)
Femenino, No. (%)	128 (67.01)	36 (69.3)
Duración (años), media	15.35	18.4
IMC* (kg/m²), media	31.4	29.14
ERC*, No.	2 (1.04%)	8 (15.38)
Insulina, No. (%)	130	45 (84.5)
Insulina + Glibenclamida, No.	19	0
Hipoglucemiantes orales, No (%)	187 (97.9)	7 (13.45)
Glibenclamida (dosis), media	5.13	3.75
HbA1C (%), media	7.09	5.97
*IMC: Índice de masa corporal *ERC: Enfermedad renal crónica *HbA1C: Hemoglobina Glucosilada		

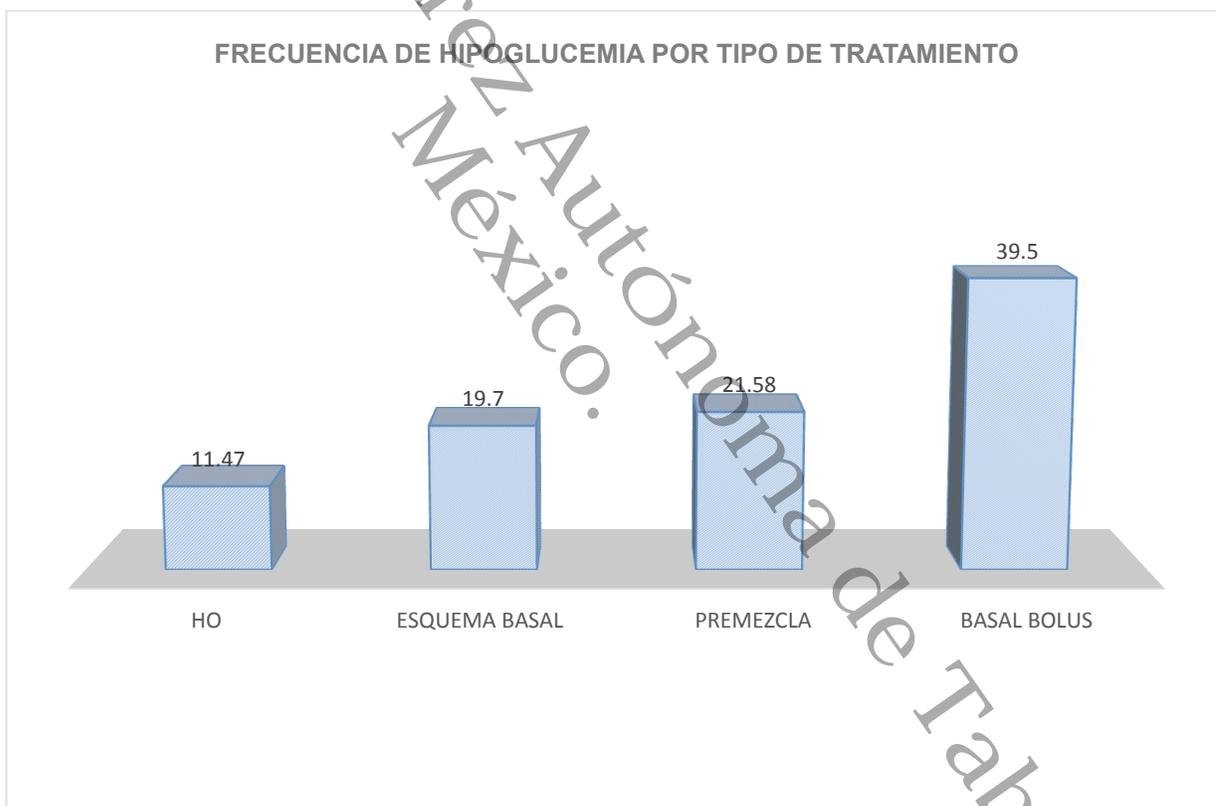
El 25.7 % de los pacientes tratados con insulina tuvieron un evento de hipoglucemia, mientras que los pacientes tratados solo con hipoglucemiantes orales el 10.29% presentó un evento.

En el grupo de pacientes tratados con insulina la frecuencia de hipoglucemia en el esquema basal fue del 19.7% (véase gráfica 4), en este grupo el 47.4% recibió insulina glargina, de los cuales el 13.8% presentó hipoglucemia, con una dosis media de insulina glargina de 21.2 UI/Día, el 46.05% de los pacientes se encontró con insulina detemir, de los cuales el 28.5% presentó hipoglucemia, con una dosis media de insulina detemir de 17.5 UI/Día, el restante 6.57% se encontró con insulina NPH de los cuales ninguno presentó hipoglucemia.



En el esquema basal bolos la frecuencia de hipoglucemia fue del 39.5% (véase gráfica 4), en este grupo el 78.83% utilizan insulina glargina en combinación con análogo de insulina de acción rápida con una frecuencia de hipoglucemia del 44.11%, con dosis media de insulina de 30.9 UI, el 29.4% utiliza insulina detemir en combinación con análogo de insulina de acción rápida con una frecuencia de hipoglucemia del 30%, el restante 11.76% utilizan insulina NPH en combinación con análogo de insulina de acción rápida con una frecuencia de hipoglucemia del 11.76%.

En el esquema premezcla (véase gráfica 4) la frecuencia de hipoglucemia fue del 21.58% con una dosis media de insulina de 44 UI.

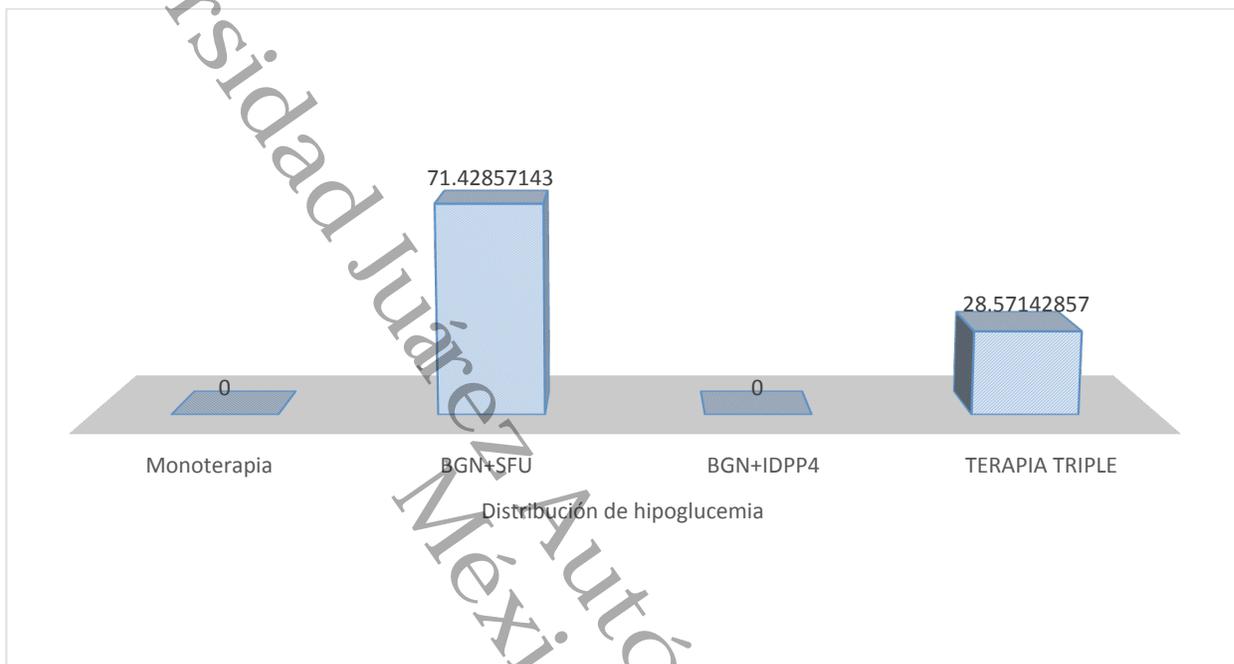


Gráfica 4 Frecuencia de hipoglucemia por tipo de esquema

En el grupo de hipoglucemiantes orales 7 de los 68 pacientes presentó hipoglucemia, con frecuencia de 11.47%, se observó mayor frecuencia de hipoglucemia en los



pacientes tratados con glibenclamida en combinación con metformina, la dosis media de glibenclamida en este grupo fue 14 mg/día (véase gráfica 5).



Gráfica 5 Frecuencia de hipoglucemia en pacientes con hipoglucemiantes orales solos

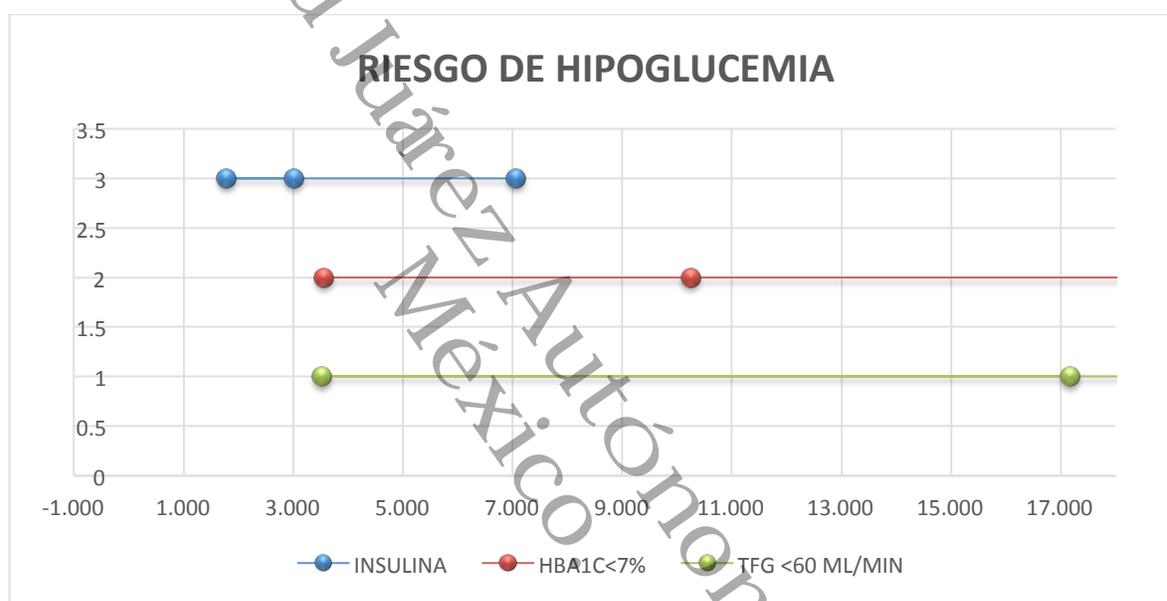
El riesgo de hipoglucemia en pacientes tratados con insulina fue 3 veces mayor que los pacientes que solo reciben hipoglucemiantes orales (OR 3.01, IC 95% 1.78-7.07) (véase gráfica 6).

En relación al control glucémico, el 62.13% de nuestra muestra cumple con la meta de hemoglobina glucosilada, de los pacientes con hipoglucemia el 92.7% tuvo una hemoglobina glucosilada <7%. Al evaluar la asociación de riesgo de hipoglucemia entre los pacientes controlados y los no controlados encontramos que los primeros



tienen un riesgo 10.25 veces significativamente mayor de hipoglucemia (OR 10.25 IC 3.56-62.13) (véase gráfica 6).

La prevalencia de enfermedad renal crónica en nuestra población de estudio fue del 6.58%. El 80 % de los paciente con TFG < 60 ml/min presentó uno o más eventos de hipoglucemia, por lo tanto, el riesgo de hipoglucemia es significativamente mayor en pacientes con enfermedad renal crónica (OR 17.09 IC 95% 3.50-83.29) (véase gráfica 6).



Gráfica 6 Forest Plot. Riesgo de hipoglucemia



X. DISCUSIÓN

Encontramos en nuestra población de estudio una baja prevalencia de hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del 21.4% y de hipoglucemia grave del 1.6%, con respecto a estudios publicados previamente, por ejemplo, un estudio de revisión publicado en 2005 por Zammitt & Frier⁶, encontró una prevalencia de hipoglucemia entre el 30 y el 40%, Edridge & Col⁷. En un meta análisis de 2015, donde revisaron 46 estudios, encontraron una prevalencia de hipoglucemia del 45% y de hipoglucemia grave del 6%, finalmente, en otro estudio publicado en 2015 por Gehlout & Col.¹⁰ Encontraron una frecuencia de hipoglucemia de hasta 49.1%.

Como era de esperarse, en concordancia por lo reportado por Gehlout & Col.¹⁰, quienes encontraron una prevalencia de hipoglucemia significativamente mayor en los pacientes con insulina, en nuestro estudio la frecuencia de hipoglucemia fue significativamente mayor en los pacientes con insulina, donde 45 de los 52 pacientes que reportaron hipoglucemia se encontraban en tratamiento con alguno de los 3 esquemas de insulina, el esquema que reportó mayor frecuencia de hipoglucemia fue el esquema de insulina basal bolos con 39.5%, seguido del esquema premezcla en el cual la frecuencia fue del 21.58%, por último en el esquema de insulina basal se encontró una frecuencia del 19.7%. En el esquema de insulina basal observamos, que los pacientes usan en una proporción semejante insulina glargina (47.4%) e insulina detemir (46.05%), y que los pacientes con insulina detemir tuvieron mayor frecuencia de hipoglucemia 28.5% vs 13.8%, con una dosis media de insulina detemir más baja que insulina glargina 21.2 UI/día vs 17.5 UI/día, lo cual llama la atención ya que los resultados obtenidos por Pieber & Col.¹¹ Y los resultados de los estudios



PREDICTIVE®¹² muestran que el riesgo de hipoglucemia es menor con insulina detemir que con insulina glargina y NPH, la proporción de pacientes con insulina humana NPH fue muy baja y ningún paciente reporto hipoglucemia. La proporción de pacientes en control solo con hipoglucemiantes en nuestra muestra fue baja, solo 68 de 243 pacientes, de los cuales 7 presentaron hipoglucemia, cabe destacar que los 7 pacientes que reportaron hipoglucemia se encontraban con glibenclamida, cuyo principal efecto adverso es la hipoglucemia.

La disminución intensiva de la glucosa en pacientes con diabetes de tipo 2 reduce a largo plazo el riesgo de complicaciones microvasculares renales y oculares de manera significativa, según los resultados de un metanálisis de datos a nivel individual¹³, sin embargo, se incrementa el riesgo de hipoglucemia, como observamos en nuestra población de estudio donde encontramos que el 62% se encuentra con hemoglobina glucosilada <7%, con una media de hemoglobina glucosilada de 6.8%, y que el riesgo de hipoglucemia fue 10 veces mayor que los pacientes con un nivel más alto de hemoglobina glucosilada.

Finalmente, los pacientes con enfermedad renal crónica tienen alto riesgo para desarrollar hipoglucemia, como, los observados en nuestro estudio, con un riesgo 17 veces mayor.

Las debilidades de nuestro estudio derivan del diseño que conduce a la pérdida de la dimensión temporal lo cual limita la interpretación de causalidad, por lo que no podemos concluir relación causa y efecto entre los tipos de insulina e hipoglucemia. Sin embargo, se cumple el objetivo, que fue conocer la prevalencia de hipoglucemia en nuestro medio, del mismo modo, nos permite tener una idea clara de la relación



que guarda la hipoglucemia, el control glucémico, la enfermedad renal crónica y la duración de la enfermedad.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



XII. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

12.1 Conclusiones

Los resultados obtenidos nos permiten conocer la prevalencia de hipoglucemia en los pacientes que acuden a la clínica de diabetes, la cual fue del 21.4%, mientras que la prevalencia de hipoglucemia grave fue baja, la mayoría de los pacientes con hipoglucemia están bajo tratamiento con insulina, el esquema en que se encontró mayor frecuencia de hipoglucemia fue el esquema basal bolus, seguido de premezcla y por último hipoglucemiantes orales, como es de esperarse, los pacientes con reporte de hipoglucemia se encontraron con niveles muy bajos de hemoglobina glucosilada con respecto a los que no presentaron hipoglucemia, HbA1c media de 5.9%, observamos también que los pacientes con enfermedad renal crónica tienen un riesgo muy elevado de hipoglucemia. Con base en la observación que los pacientes con insulina detemir presentaron mayor reporte de hipoglucemia con una dosis media de insulina más baja que la de insulina glargina, y que por el diseño de nuestro estudio no nos permite evaluar la seguridad de insulina glargina vs insulina detemir, sugerimos realizar un ensayo clínico aleatorizado, con el objetivo de comparar la seguridad y por consiguiente el riesgo de hipoglucemia entre los dos tipos de insulina en nuestro medio.

12.2 Recomendaciones

Con los resultados obtenidos, con el objetivo de disminuir el riesgo de hipoglucemia, mantener un adecuado control glucémico y evitar la progresión de las complicaciones



crónicas, sugerimos, mantener un nivel de hemoglobina glucosilada entre 6.5 y 7%, dependiendo de la duración de la enfermedad, edad y comorbilidades, principalmente enfermedad renal crónica.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



XIV. REFERENCIAS

1. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1245-1249. doi:10.2337/DIACARE.28.5.1245.
2. Ikeda Y, Kubo T, Oda E, Abe M, Tokita S. Incidence rate and patient characteristics of severe hypoglycemia in treated type 2 diabetes mellitus patients in Japan - retrospective DPC database analysis. *J Diabetes Investig*. 2017;1-12. doi:10.1111/jdi.12778.
3. Bruderer SG, Bodmer M, Jick SS, Bader G, Schlienger RG, Meier CR. Incidence of and risk factors for severe hypoglycaemia in treated type 2 diabetes mellitus patients in the UK - a nested case-control analysis. *Diabetes, Obes Metab*. 2014;16(9):801-811. doi:10.1111/dom.12282.
4. Of S, Carediabetes M. STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES — 2017 Standards of Medical Care in Diabetes d 2017. 2017;40(January).
5. Forsén T, Galstyan G. global HAT study. 2016:907-915.
6. ZAMMITT NN. Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(12). <https://doi.org/10.2337/diacare.28.12.2948>.
7. Edridge CL, Dunkley AJ, Bodicoat DH, et al. Prevalence and Incidence of Hypoglycaemia in 532 , 542 People with Type 2 Diabetes on Oral Therapies and Insulin : A Systematic Review and Meta-Analysis of Population Based Studies. 2015;19:1-20. doi:10.1371/journal.pone.0126427.
8. Nefs G, Pouwer F. The role of hypoglycemia in the burden of living with diabetes



- among adults with diabetes and family members: results from the DAWN2 study in The Netherlands. *BMC Public Health*. 2018;18(1):156. doi:10.1186/s12889-018-5064-y.
9. Turner RC. The U. K. Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1998;21(DECEMBER):C35-38.
http://care.diabetesjournals.org.ezproxy3.lib.le.ac.uk/content/21/Supplement_3/C35.full.pdf+html.
 10. Gehlert RR, Dogbey GY, Schwartz FL, Marling CR, Shubrook JH, Statements ADA. Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. 2015;28(12).
doi:10.1177/1932296815581052.
 11. Pieber TR, Treichel H-C, Hompesch B, et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabet Med*. 2007;24(6):635-642. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02113.x.
 12. Dornhorst A, Lüddecke H-J, Sreenan S, et al. Safety and efficacy of insulin detemir in clinical practice: 14-week follow-up data from type 1 and type 2 diabetes patients in the PREDICTIVETM European cohort. *Int J Clin Pract*. 2007;61(3):523-528. doi:10.1111/j.1742-1241.2007.01316.x.
 13. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(6):431-437. doi:10.1016/S2213-8587(17)30104-3.



ANEXOS

NOMBRE		EDAD:	
NO. EXPEDIENTE		NO. PACIENTE	
1) SABE RECONOCER UN CUADRO DE HIPOGLUCEMIA?		SI	NO (PASE A PREGUNTA 6)
2) CUANTOS CUADRO DE HIPOGLUCEMIA HA RECONOCIDO EN EL MES?			
3) REGISTRO SUS NIVELES DE GLUCOSA?		SI ¿CUANTO?	NO
4) EN EL UTLIMO MES CUANTAS VECES HA REQUERIDO QUE LE ASISTAN POR UN CUADRO DE HIPOGLUCEMIA?			
5) DESDE QUE ASISTE A CLINICA DE DIABETES, ALGUNA VEZ HA REQUERIDO QUE LE ASISTAN POR UN CUADRO DE HIPOGLUCEMIA?			
ANEXAR REGISTROS DE GLUCOSA CAPILAR DEL ULTIMO MES			

Anexo 1 Cuestionario de hipoglucemia