



**HOSPITAL GENERAL DE PUEBLA
DR. EDUARDO VAZQUEZ NAVARRO
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**

FORMATO DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

INSTRUCTIVO: Este formato será elaborado en original y copia, permaneciendo el original en la Jefatura de Enseñanza y la copia en poder del autor. Conforme avance la investigación, irán apareciendo las firmas de autorización. De faltar algunas firmas no podrá imprimirse la investigación.

- 1) Por medio de la presente me dirijo al comité de investigación del Hospital General "Dr. Eduardo Vázquez Navarro", para informar que me comprometo a dirigir el protocolo denominado

PERFIL CLINICO DE LOS PACIENTE DIABETICOS CON DIAGNOSTICO DE HIPOGLUCEMIA ATENDIDOS EN UN SERVICIO DE URGENCIAS

Del DR. WALBERTO GONZALEZ MOLINA

Fecha: FEBRERO 2018

DR. JOSE EDGAR CERVANTES NAVARRO

DR. JORGE MANUEL RAMIREZ SANCHEZ

Nombre y firma del asesor experto de tesis

Nombre y firma del asesor metodológico

II) Estoy de acuerdo en el contenido, planteamiento y estructuración del protocolo de tesis ya mencionado.

DR. JOSE EDGAR CERVANTES NAVARRO

DR. JORGE MANUEL RAMIREZ SANCHEZ

Nombre y firma del asesor experto de tesis

Nombre y firma del asesor metodológico

III) Estoy de acuerdo en la estructuración y contenido de la tesis titulada.

PERFIL CLINICO DE LOS PACIENTES DIABETICOS CON DIAGNOSTICO DE HIPOGLUCEMIA ATENDIDOS EN UN SERVICIO DE URGENCIAS

del DR. WALBERTO GONZALEZ MOLINA

Una vez ya habiendo revisado las correcciones pertinentes hechas:

FEBRERO 2018

Fecha

DR. JOSE EDGAR CERVANTES NAVARRO

DR. JORGE MANUEL RAMIREZ SANCHEZ

Nombre y firma del asesor experto de tesis

Nombre y firma del asesor metodológico

IV) Se autoriza impresión de tesis

21 DE FEBRERO 2018

**DRA. SANDRA MALDONADO CASTAÑEDA
JEFA DE ENSEÑANZA**





BUAP

Facultad de Medicina
Hospital General de Puebla "Dr. Eduardo Vázquez
Navarro"

**"PERFIL CLÍNICO DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS CON DIAGNÓSTICO DE
HIPOGLUCEMIA ATENDIDOS EN UN SERVICIO DE URGENCIAS"**

Tesis para obtener el Diploma en la especialidad en Medicina de Urgencias

PRESENTA:
Dr. Walberto González Molina
Residente de tercer año de Medicina de Urgencias

ASESOR INTERNO:
Dr. José Edgar Cervantes Navarro
Médico Adscrito al servicio de Urgencias

ASESOR METODOLÓGICO:
Dr. Jorge Manuel Ramírez Sánchez



H. Puebla de Zaragoza,
Febrero 2018



BUAP

Facultad de Medicina
Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez
Navarro”

**“PERFIL CLÍNICO DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS CON DIAGNÓSTICO DE
HIPOGLUCEMIA ATENDIDOS EN UN SERVICIO DE URGENCIAS”**

Tesis para obtener el Diploma en la especialidad en Medicina de Urgencias

PRESENTA:
Dr. Walberto González Molina
Residente de tercer año de Medicina de Urgencias

ASESOR INTERNO:
Dr. José Edgar Cervantes Navarro
Médico Adscrito al servicio de Urgencias

ASESOR METODOLÓGICO:
Dr. Jorge Manuel Ramírez Sánchez



**H. Puebla de Zaragoza,
Febrero 2018**

Tabla de contenido

1. MARCO TEÓRICO.....	3
1.1. ANTECEDENTES GENERALES.....	3
1.2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	14
2. JUSTIFICACIÓN.....	35
3. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	36
4. HIPÓTESIS.....	36
5. OBJETIVOS.....	37
5.1. OBJETIVO GENERAL	37
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	37
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	38
6.1. DISEÑO DEL PROYECTO.....	38
6.2. TIPO Y CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	38
6.3. UNIVERSO Y MUESTRA DE TRABAJO.....	38
6.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	39
6.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	39
6.6. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	40
6.7. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	40
7. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	41
8. ASPECTOS ÉTICOS.....	42
8.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	42
9. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	42
9.1. RECURSOS HUMANOS.....	42
9.2. RECURSOS MATERIALES.....	42
9.3. RECURSOS FINANCIEROS.....	42
10. RESULTADOS	43
11. DISCUSIÓN.....	50
12. CONCLUSIONES	52
13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54
14. ANEXOS.....	57

1. MARCO TEÓRICO

1.1. ANTECEDENTES GENERALES

La hipoglucemia es un síndrome clínico debido a múltiples causas en la que el descenso de los niveles de glucosa plasmática puede eventualmente producir neuroglucopenia. No se trata de un diagnóstico por sí mismo, sino de la manifestación de un proceso patológico. Las manifestaciones de hipoglucemia no son específicas, varían entre una persona y otra, y con el tiempo en una misma persona. Aunque la historia clínica es fundamental a la hora de sugerir la posibilidad de hipoglucemia, no puede diagnosticarse hipoglucemia basándose solo en signos y síntomas; tampoco puede hacerse el diagnóstico únicamente en función de una o más determinaciones de glucemia a menos que estas sean inequívocamente bajas, ni se puede definir una concentración de glucosa plasmática por debajo de la cual la neuroglucopenia siempre existe y por encima de la cual nunca ocurre; por lo tanto “no hay un valor de glucemia plasmática que defina hipoglucemia”. (1)

La existencia de hipoglucemia se confirma por la presencia de la “triada de Whipple”, que consiste en la presencia de signos y/o síntomas compatibles con hipoglucemia, concentración baja de glucosa en plasma y resolución de los síntomas después de que se eleve la glucemia, administrando glucosa por vía oral o parenteral. (2)

La definición bioquímica de la hipoglucemia en un sujeto sano hace referencia a los valores de glucemia inferiores a un umbral determinado. El más aceptado es el rango entre 50-70mg/dl, aunque diferentes sociedades científicas dan valores < 70mg/dl hasta < 54 mg/dl. En los pacientes diabéticos las cifras de glucosas deben mantenerse por encima de 75 mg/dl para prevenir la hipoglucemia sintomática y la inadvertida. (3)

La ADA (American Diabetes Association) define la hipoglucemia en el paciente diabético como la presencia de cuadro clínico sugestivo de hipoglucemia y una determinación de glucosa inferior a 70mg/dl; en pacientes no diabéticos menor de 55 mg/dl. Se clasifica en función de la clínica: *hipoglucemia leve* es aquella en la que el

paciente percibe la sintomatología pero se recupera fácilmente con la ingesta de hidratos de carbono; *hipoglucemia moderada* es la que presenta clínica neurológica pero es posible la recuperación por parte del paciente, e *hipoglucemia grave* es aquella que cursa con deterioro neurológico que precisa la ayuda de terceras personas para su solución. (4)

Como se mencionó, la hipoglucemia es una situación clínica caracterizada por una reducción de la concentración plasmática de glucosa a un nivel que puede producir síntomas o signos tales como alteración del estado mental y/o estimulación del sistema nervioso simpático. El nivel de glucosa en el que el individuo se convierte en sintomático es muy variable, aunque un nivel de glucosa plasmática inferior a 50 mg/ dl se considera generalmente el umbral, la hipoglucemia típicamente surge de anomalías en los mecanismos implicados en la homeostasis de la glucosa. (5)

Las causas de hipoglucemia son variadas pero se observa con mayor frecuencia en pacientes diabéticos. La hipoglucemia puede ser el resultado de cambios en la medicación o sobredosis, infección, cambios en la dieta, cambios metabólicos en el tiempo o cambios en la actividad, sin embargo no se puede encontrar ninguna causa aguda. Otras causas incluyen problemas alimenticios, causas idiopáticas, ayuno, insulinoma, problemas endocrinos, causas extra pancreáticas, enfermedad hepática, cirugía bariátrica, entre otras causas. (5)

El uso de drogas como el etanol, haloperidol, pentamidina, quinina, salicilatos y sulfonamidas se han asociado con hipoglucemia. Otros fármacos que pueden estar relacionados con esta condición incluyen hipoglucemiantes orales, fenilbutazona, insulina, carbamatos, isoniazida, metanol, metotrexato, antidiuréticos tricíclicos, agentes citotóxicos, organofosforados, didanosina, clorpromazina, fluoxetina, sertralina, fenfluramina, trimetoprim, 6-mercaptopurina, diuréticos tiazídicos, tioglicolato, tremetol, ritodrina, ácido etilendiaminotetraacético disódico (EDTA), clofibrato, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA) y litio. (6)

Un estudio realizado por Fournier y cols., indica que el tratamiento para el dolor con el analgésico opiáceo tramadol aumenta el riesgo de un paciente de ser hospitalizado por hipoglucemia. Se analizaron 28.110 pacientes que recién recibieron

tratamiento con tramadol y 305.924 individuos recién recetados de codeína, todos ellos para el dolor sin cáncer, con 11.019 controles también incluidos en el estudio. Utilizando el análisis de casos y controles, cohorte y cruce de casos. Los investigadores encontraron que el tramadol aumentó el riesgo de hospitalización por hipoglucemia en más de tres veces, con el riesgo particularmente elevado en los primeros 30 días de tratamiento. El riesgo real era pequeño, sin embargo, ocurriendo en aproximadamente 7 pacientes por 10.000 anualmente. (7)

Un estudio realizado por Ericsson et.al., indicó que en pacientes con diabetes tipo 2 sometidos a tratamiento de segunda línea, la combinación de metformina y sulfonilurea conlleva un mayor riesgo de hipoglucemia severa, enfermedad cardiovascular y mortalidad por todas las causas que la combinación de metformina y dipeptidilo Peptidase-4 (DPP4i). De manera similar, un estudio de Gautier et.al encontró que los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con metformina más secretagogos de insulina (como sulfonilurea o glinida) eran más propensos a experimentar hipoglucemia que los tratados con metformina más DPP4i Mientras que comienza la insulina, ambos grupos lograron un control glucémico similar. (7)

Causas de hipoglucemia

Existen múltiples causas que pueden llevar al estado hipoglucémico, tanto en pacientes diabéticos, como en aquellos que no padecen dicha patología, y puede presentarse en múltiples escenarios. Una de las principales causas de hipoglucemia deriva de la desregulación en la producción y / o funcionamiento de la insulina en los tejidos, ya sea por alteraciones endógenas o exógenas. Es por ello que la hipoglucemia relacionada con la desregulación de la insulina puede dividirse en: (5)

➤ **Hipoglucemia secundaria al aumento de insulina exógena:**

Puede observarse el uso inadecuado de insulina, tanto de los pacientes diabéticos insulino dependientes, como del cálculo de dosis, el uso de diferentes tipos de insulina a lo largo del día, etc. La medición del nivel de insulina junto con el péptido C es muy crucial para realizar este diagnóstico.

➤ **Hipoglucemia secundaria al aumento de insulina endógena:**

Las fuentes de insulina endógena incluyen tumores productores de insulina del páncreas y tumores de células no beta:

a) Tumores pancreáticos productores de insulina

El adenoma o carcinoma de las células de los islotes (insulinoma) es una causa poco frecuente y por lo general curable de la hipoglucemia en ayunas y se diagnostica con mayor frecuencia en adultos. Puede ocurrir como una anomalía aislada o como un componente del síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo I. (5)

Los carcinomas representan sólo el 10% de los tumores de células de islotes que secretan insulina. La hipoglucemia en pacientes con adenomas de las células de los islotes es el resultado de la secreción no controlada de insulina, que puede determinarse clínicamente durante el ayuno y el ejercicio. Aproximadamente el 60% de los pacientes con insulinoma son mujeres. Los insulinomas son infrecuentes en personas menores de 20 años y son raros en los menores de 5 años. La edad media al momento del diagnóstico es de unos 50 años, excepto en pacientes con síndrome de MEN, en los que la mediana de la edad se encuentra en la tercera década de vida. El 10% de los pacientes con insulinoma son mayores de 70 años. (5)

b) Tumores de células no beta

La hipoglucemia también puede ser causada por grandes tumores que no secretan insulina, más comúnmente los tumores mesenquimales malignos retroperitoneales o mediastínicos. El tumor secreta un factor de crecimiento insulínico anormal (IGF-II grande), que no se une a sus proteínas de unión al plasma. Este aumento de IGF-II libre ejerce hipoglucemia a través del IGF-I o de los receptores de insulina. La hipoglucemia se corrige cuando el tumor se extrae total o parcialmente y por lo general se repite cuando el tumor vuelve a crecer. (5) (1)

➤ **Hipoglucemia reactiva**

La hipoglucemia reactiva puede ser idiopática, debido a problemas alimentarios, o como resultado de deficiencias enzimáticas congénitas. La hipoglucemia alimentaria

es otra forma de hipoglucemia reactiva que ocurre en pacientes que han tenido previamente procedimientos quirúrgicos gastrointestinales superiores (gastrectomía, gastrojejunostomía, vagotomía, piloroplastia) y permite la rápida entrada y absorción de glucosa en el intestino, provocando una respuesta insulínica excesiva a una comida. Esto puede ocurrir dentro de 1-3 horas después de una comida. Muy raros casos de hipoglucemia alimentaria idiopática ocurren en pacientes que no han tenido operaciones GI. (5) (1)

Las deficiencias enzimáticas congénitas incluyen intolerancia hereditaria a la fructosa, galactosemia y sensibilidad a la leucina en la infancia. En la intolerancia hereditaria a la fructosa y la galactosemia, una deficiencia hereditaria de una enzima hepática causa una inhibición aguda de la producción de glucosa hepática cuando se ingiere fructosa o galactosa. La leucina provoca una respuesta exagerada de secreción de insulina a una comida y una hipoglucemia reactiva en pacientes con sensibilidad a la leucina de la infancia. (5)

➤ **Otras causas de hipoglucemia**

Incluyen las siguientes, por separado o en combinación (por ejemplo, insuficiencia renal crónica e ingestión de sulfonilurea):

- Hipoglucemia autoinmune: anticuerpos contra la insulina y anticuerpos del receptor de la insulina
- Deficiencias hormonales: Hipoadrenalismo (cortisol), hipopituitarismo (hormona de crecimiento)
- Deficiencia de glucagón (rara) y epinefrina (muy rara)
- Enfermedades críticas: Enfermedades cardíacas, hepáticas y renales; sepsis con falla multiorgánica
- Ejercicio intenso en pacientes diabéticos tratados farmacológicamente
- Glucosuria renal
- Hipoglucemia cetónica de la niñez
- Hipopituitarismo
- Inanición

En cuanto al tipo de población afectada, la hipoglucemia es más frecuente en adultos mayores. Para las personas mayores que viven independientemente, la visión empeora con el aumento de la edad, y la artritis y el control motor fino pueden producir dificultades al inyectar insulina. Para aquellos con impedimentos mentales, pueden tener dificultad para verbalizar a sus cuidadores que algo está mal cuando tienen síntomas de hipoglucemia. (8)

Durante los últimos 10 años, el número de personas que son tratadas con insulina para cualquiera de los tipos de diabetes ha aumentado en un 50%. Para medir qué efecto ha tenido el aumento del uso de la insulina en el número de episodios graves de azúcar bajo en la sangre, Geller y sus colegas revisaron los datos nacionales sobre casos de sala de emergencia y uso de insulina. Basados en los 8.100 eventos relacionados con la insulina que encontraron, se estimó que apenas menos de 98,000 visitas a las salas de emergencia ocurren en los Estados Unidos cada año debido a hipoglucemia por efecto en el uso de insulina. (8) De acuerdo a su estudio, casi el 30% de las visitas a la sala de emergencias resultaron en hospitalización. Las complicaciones neurológicas graves estaban presentes en el 61% de las visitas a la sala de emergencias. Ejemplos de éstos incluyen estado mental alterado, desmayo y convulsiones. Las causas más comunes de hipoglucemia fueron la reducción de la ingesta de alimentos y el uso del tipo incorrecto de insulina. (8)

Epidemiología

Para los pacientes diabéticos la hipoglucemia es frecuente. Aproximadamente el 90% de todos los pacientes que reciben insulina han experimentado episodios hipoglucémicos. La incidencia reportada de hipoglucemia varía considerablemente entre los estudios. Sin embargo, en general los pacientes con diabetes tipo 1 tienen un promedio de dos episodios de hipoglucemia sintomática por semana y un episodio de hipoglucemia severa una vez al año. Se estima que un 2-4% de las muertes de esta población se han atribuido a hipoglucemia. Cabe señalar que la incidencia de hipoglucemia notificada suele ser insuficiente debido a la dificultad de determinar el

estado de hipoglucemia, ya que se requiere de mediciones continuas de glucosa en sangre. En este sentido, se podrían omitir episodios asintomáticos de hipoglucemia a menos que se detectara mediante la monitorización de la glucosa en sangre. Por otra parte, la incidencia de episodios sintomáticos es difícil de determinar porque rara vez se informan. Además, en algunos ensayos clínicos, la hipoglucemia no es un resultado primario que hace difícil estimar la incidencia de hipoglucemia. Mientras que los episodios de hipoglucemia grave son una pequeña fracción de la hipoglucemia total, la estimación de este evento es la más confiable ya que los eventos de hipoglucemia grave están mejor documentados. La frecuencia de la hipoglucemia es menor en las personas con diabetes tipo 2 que en el tipo 1. (9)

Un estudio británico de hipoglucemia mostró que en los pacientes con diabetes tipo 2 el riesgo de hipoglucemia grave es bajo en los primeros años (aproximadamente el 7%) y que el riesgo aumenta hasta un 25% más tarde en el curso de la diabetes. Sin embargo, la prevalencia de la diabetes tipo 2 es aproximadamente veinte veces mayor que la diabetes tipo 1 y muchos pacientes con diabetes tipo 2 finalmente requieren tratamiento con insulina, por lo que la mayoría de los episodios de hipoglucemia ocurren en pacientes con diabetes tipo 2. La incidencia de hipoglucemia también podría verse afectada por la forma en que se realiza un control glucémico ajustado. La Acción para Controlar el Riesgo Cardiovascular en la Diabetes (ACCORD) informó un aumento de tres veces en la hipoglucemia severa y el coma en los pacientes intensamente tratados frente a los pacientes tratados convencionalmente. (9)

Más del 25% de los pacientes hospitalizados en los Estados Unidos tienen diabetes, y entre el 12 y el 18% de estos pacientes experimentan hipoglucemia. La prevalencia de hipoglucemia entre los pacientes hospitalizados es mayor en los pacientes que reciben insulina (20%). En los pacientes ambulatorios con diabetes, varios estudios han demostrado una asociación entre la presencia de hipoglucemia grave y los eventos adversos, como los eventos neurológicos y el alza de la mortalidad por infarto de miocardio no fatal, caídas y lesiones traumáticas. El impacto de la hipoglucemia en los resultados para pacientes hospitalizados es menos conocido. Algunos estudios han demostrado que la hipoglucemia en pacientes hospitalizados con

diabetes tipo 2 al recibir tratamiento con insulina se asocia con aumentos en la duración de la estancia y la mortalidad, así como el aumento de los costos. Sin embargo, la mayoría de estos estudios se realizaron en una sola institución. Algunos de estos estudios sugieren que el aumento de la mortalidad no está asociado con la hipoglucemia en sí, sino con las comorbilidades de estos pacientes. La hipoglucemia es particularmente común en los ancianos, los individuos frágiles, los que sufren de condiciones médicas crónicas y los pacientes desnutridos, así como los ingresados en las salas de medicina interna. (10)

Fisiopatología de la hipoglucemia

La glucosa es un combustible metabólico obligado para el cerebro en condiciones fisiológicas. Debido a que el cerebro no puede sintetizar glucosa, el mantenimiento de la función cerebral requiere un suministro prácticamente continuo de glucosa de la circulación. En situación normal, los mecanismos redundantes de contra-regulación de la glucosa previenen o corrigen rápidamente la hipoglucemia. Cuando la hipoglucemia ocurre, una disminución en la secreción de insulina es la primera respuesta. Otras hormonas como el glucagón y la epinefrina también se secretan rápidamente después de la caída de los niveles de glucosa en plasma y ambos inducen un rápido aumento en la producción de glucosa. La hipoglucemia suele aparecer cuando existen anomalías en los mecanismos implicados en la homeostasis de la glucosa. (8)

En individuos sin diabetes, a medida que la glucosa disminuye se producen diversas respuestas fisiológicas para mantener el nivel de glucemia normal. Cuando la glucemia desciende por debajo de 75 mg/dl, la secreción endógena de insulina se suprime por debajo de 65-70 mg/dl, la secreción de glucagón y adrenalina aumentan, en aumento de hormona de crecimiento (GH) se incrementa ante glucemias de 65-70 mg/dl. Ante glucemias inferiores a 60 mg/dl aumenta la secreción de cortisol, a concentraciones inferiores a 55mg/dl la cascada contra reguladora provoca los síntomas vegetativos de alarma y finalmente por debajo de 45 mg/dl aparece la sintomatología neuroglucopénica. Las hormonas contra reguladoras principalmente la

adrenalina y el glucagón (contra regulación rápida) estimulan la glucogenolisis y gluconeogénesis hepática. La adrenalina además, promueve la glucogenolisis muscular, la proteólisis y la lipólisis, proporcionando lactato, alanina y glicerol para la síntesis de glucosa. (8)

En pacientes con diabetes tipo 1, la secreción de ambas hormonas contra reguladoras de insulina y glucagón se interrumpe gravemente. El tercer mecanismo de defensa, la respuesta epinefrina a la hipoglucemia, también se deteriora progresivamente en pacientes diabéticos de tipo 1. Los episodios frecuentes de hipoglucemia reducen aún más el umbral glicémico simpato-adrenal a un nivel más bajo de glucosa plasmática, particularmente en pacientes con una regulación intensiva de la diabetes. La combinación de la ausencia de glucagón y la respuesta atenuada de epinefrina causa el síndrome clínico de la contra-regulación defectuosa de la glucosa, un síndrome que ha demostrado aumentar el riesgo de hipoglucemia severa en 25 veces o incluso más durante un tratamiento estricto en comparación con cuando una epinefrina normal respuestas se presenta. (8)

La disminución de la respuesta de epinefrina a la hipoglucemia es un marcador de una respuesta neuronal autonómica atenuada que causa el síndrome clínico de hipoglucemia no consciente, situación que a su vez podría aumentar el riesgo de desarrollo de hipoglucemia grave. La insuficiencia autonómica asociada a la hipoglucemia (HAAF) en la diabetes tipo 1 aparentemente resulta de una hipoglucemia antecedente reciente causada tanto por la respuesta contra reguladora defectuosa como por la falta de conocimiento de la hipoglucemia. Así, la hipoglucemia causada HAAF puede desempeñar un papel en el círculo vicioso de la hipoglucemia recurrente. Los mecanismos de defecto en la contra-regulación de la glucosa en la diabetes tipo 2 son los mismos que la diabetes tipo 1, que incluye tanto el defecto en el mecanismo de contra-regulación de la hipoglucemia como la deficiencia de sentido de la hipoglucemia.(7)

Similar a la terapia intensiva de diabetes tipo 1 podría conducir al desarrollo de respuestas contra-reguladoras defectuosas. Un estudio reveló que las personas con diabetes tipo 2 desarrollan defectos en las respuestas contra-reguladoras a la

hipoglucemia después de la exposición a un solo episodio de hipoglucemia. Estos pacientes también pueden desarrollar defensas fisiológicas embotadas a la hipoglucemia después de la terapia oral intensiva. Esto sugiere que las personas con diabetes tipo 2 que son estrictamente tratados son más propensos a desarrollar una disminución de la conciencia de la hipoglucemia. (7)

En general, la hipoglucemia en pacientes diabéticos ocurre cuando existe un desequilibrio entre la ingesta de insulina / agente hipoglucémico y la necesidad fisiológica del cuerpo. Las siguientes razones podrían explicar la hipoglucemia en los diabéticos: Iatrogénica, cambios en la dieta e infecciones. (7) (8) Los medicamentos para la diabetes, como la insulina y las sulfonilureas, están entre las causas más comunes de hipoglucemia en sujetos diabéticos. Las sulfonilureas de acción prolongada como la glibenclamida y la clorpropamida se asocian con hipoglucemia más grave que los fármacos de acción más corta. Se presentan episodios ocasionales de hipoglucemia con metformina, como el fármaco antidiabético más utilizado, cuando se presenta un desequilibrio entre la ingesta de alimentos y la dosis de metformina. (7) (8)

La hipoglucemia también puede ser el resultado de la ingesta de alimentos pequeños o el aumento de la actividad en relación con la medicación y la ingesta de alimentos. Otras causas como el consumo de alcohol, algunos medicamentos, el estrés y las infecciones también deben ser considerados en los sujetos diabéticos. (7) (8)

El alcohol puede contribuir a la gravedad de la hipoglucemia al inhibir la gluconeogénesis. La hipoglucemia también podría ser un síntoma de enfermedades graves de los órganos. Las enfermedades hepáticas como la hepatitis y la cirrosis, así como las enfermedades renales a menudo causan hipoglucemia, sobre todo debido al papel importante que desempeñan estos órganos en la producción de glucosa y el mantenimiento de los niveles de azúcar en la sangre. La hipoglucemia y la historia de episodios previos de hipoglucemia grave son factores de riesgo de hipoglucemia grave. Deterioro de la conciencia sintomática se asocia con unas 6 veces y 9 veces mayor riesgo de hipoglucemia grave en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, respectivamente. Los pacientes que reciben terapia intensiva con insulina tienen un mayor riesgo de hipoglucemia a pesar de la falta de otros factores de riesgo. En la

diabetes tipo 2, la deficiencia progresiva de insulina y la duración de la terapia con insulina aumentan el riesgo de hipoglucemia como en la diabetes tipo 1 y el riesgo de hipoglucemia es más alto en los pacientes con diabetes tipo 2. (7)

1.2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

El proceso diagnóstico de la hipoglucemia comienza por una cuidadosa historia clínica. Los pacientes con hipoglucemia habitualmente comienzan con episodios de síntomas neurogénicos o neuroglucopénicos. Aquellas personas que solo hayan presentado síntomas neurogénicos sin niveles bajos de glucemia documentados es poco probable que padezca un trastorno hipoglucémico. En cambio un único episodio de neuroglucopenia obliga a una cuidadosa evaluación es preciso interrogar al paciente sobre los episodios sintomáticos, sus características y duración, síntomas específicos y factores desencadenantes, fármacos con los que se estén tratando así como comorbilidades que presente. Generalmente el diagnóstico de hipoglucemia en el paciente aparentemente sano consiste en diferenciar el hiperinsulinismo endógeno de la hipoglucemia facticia (errores de dispensación o administración, síndrome de munchausen o síndrome de munchausen por poderes, utilización abusiva de insulina e incluso fines criminales o suicidas). “la hipoglucemia facticia siempre debe estar en el diagnóstico diferencial de hipoglucemia”. (1)

La hipoglucemia puede presentarse como una entidad nosológica aislada o más frecuentemente relacionada al manejo de la diabetes mellitus, teniendo en ambos casos un enfoque diagnóstico y terapéutico radicalmente diferente. La hipoglicemia en el paciente enfermo existe un gran número de patologías sistémicas que pueden provocar hipoglucemia. En la mayoría de los casos la hipoglicemia es un marcador de la severidad de la enfermedad de base y se asocia a otras manifestaciones clínicas del cuadro causal, por ejemplo consumo de alcohol, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, sepsis grave, insuficiencia suprarrenal. El diagnóstico se basa en la pesquisa de hipoglicemia y su asociación con las comorbilidades señaladas, el tratamiento de la enfermedad de base constituye el pilar de la terapia de hipoglucemia en estos casos siendo necesario con frecuencia aportar glucosa exógena hasta la corrección del trastorno que la origina. (11)

La hipoglucemia en el paciente “sano”, no suele manifestar una enfermedad causal evidente y la hipoglucemia puede ser la única manifestación del trastorno

habitualmente causada por insulinismo endógeno, la pesquisa de hipoglucemia venosa espontanea asociada a hiperinsulinemia relativa en forma simultanea puede simplificar el estudio siendo necesario medir en forma concomitante niveles de péptido C e hipoglucemiantes en plasma . (12)

. El uso de hipoglucemiantes puede causar confusión, coma o convulsión, requiriendo la asistencia de otras personas. El riesgo significativo de hipoglucemia a menudo requiere de metas glicémicas menos estrictas. La frecuencia y la gravedad de la hipoglucemia repercuten negativamente en la calidad de vida y fomentan el temor a la hipoglucemia en el futuro. Este miedo se asocia con la reducción del autocuidado y el control de la glucosa. Como tal, es importante prevenir, reconocer y tratar episodios hipoglucémicos secundarios al uso de insulina o secreta gogos de insulina. (13)

Signos y síntomas de hipoglucemia

La hipoglucemia se define como una condición en la cual un bajo nivel de glucosa en plasma expone al individuo a un posible daño. El valor establecido para la definición de hipoglucemia es de 70 mg / dl, ya que éste es el umbral para la activación de la respuesta contra el límite superior al que cambia la respuesta contra reguladora a la hipoglucemia. Aunque la definición de hipoglucemia no está exenta de debate, esta es la definición más ampliamente aceptada. También debe tenerse en cuenta que el umbral de la percepción de la hipoglucemia puede variar porque, en los casos de hipoglucemia recurrente, los síntomas de la hipoglucemia se producen con menores valores de glucosa en plasma, mientras que los pacientes con control glucémico a largo plazo pobres pueden experimentar síntomas de hipoglucemia con valores superiores a 70 mg / dL. (14)

Las bajas concentraciones de glucosa en sangre conducen a la activación simpatoadrenérgica y neuroglicopenia. El conocimiento de la hipoglucemia se debe principalmente a la percepción de síntomas neurogénicos. La hipoglucemia sintomática se diagnostica clínicamente con la tríada de Whipple: síntomas de hipoglucemia, concentración plasmática de glucosa <55 mg / dl (3,0 mmol / l) y resolución de los

síntomas después de que se eleva la concentración plasmática de glucosa. Los síntomas más comunes de la hipoglucemia se enumeran en la **Tabla 1**.

TABLA 1. Principales signos y síntomas de hipoglucemia	
NEUROGÉNICO	NEUROGLUCOPÉNICO
Transpiración	Cambios de comportamiento
Calor	Cambios visuales
Ansiedad	Confusión, dificultad para hablar
Temblor	Mareos, aturdimiento
Nauseas	Letargo
Palpitaciones	Incautación
Taquicardia	Pérdida de consciencia
Hambre	Coma

Fuente: Gómez P, Castro M. Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Sx cardiometabolico diabetes*. 2014 Oct;1(2).

La presencia de síntomas neuroglucopénicos en pacientes sin diabetes sugieren fuertemente un trastorno hipoglucémico. Por el contrario, hay una baja probabilidad de un trastorno de hipoglucemia en aquellos con la presencia de síntomas neurogénicos en ausencia de una concentración baja de glucosa en plasma. Las mediciones capilares de glucosa en sangre no deben utilizarse en la evaluación de la hipoglucemia debido a la escasa precisión. Los síntomas de hipoglucemia pueden estar ausentes en pacientes con hipoglucemia desconocida que se piensa es debido a la disminución de la respuesta simpática debido a hipoglucemia recurrente, ejercicio previo o sueño. (15)

La hipoglucemia es una consecuencia común, potencialmente evitable. Es una preocupación de los profesionales de atención primaria y los pacientes cuando se trata de iniciar o intensificar la actividad antihiper glucémica. La hipoglucemia puede definirse por los valores de glucosa plasmática (definición bioquímica), síntomas (tipo y gravedad), y por la hora del día en que ocurre (diurno o nocturno). (2) La literatura es inconsistente en la descripción de la hipoglucemia bioquímica, y las definiciones pueden variar en los ensayos clínicos en ambientes ambulatorios. Por lo tanto, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) ha propuesto la siguiente clasificación de hipoglucemia (**Tabla 2**): (15)

TABLA 2 Definiciones de hipoglucemia según la ADA

Hipoglucemia severa	Requiere para su recuperación de la ayuda de otra persona que administre los hidratos de carbono, glucagón, u otras medidas aunque no se disponga de la medición de glucemia. La recuperación neurológica atribuible a la restauración de la concentración normal de glucosa se considera evidencia suficiente.
Hipoglucemia sintomática documentada	Síntomas típicos acompañado por plasma medido con glucosa < 70 mg / dl
Hipoglucemia asintomática documentada	plasma medido con glucosa < 70 mg / dl, pero sin síntomas típicos
Hipoglucemia probable Sintomática	Síntomas típicos que responden al auto tratamiento, pero no confirmado por bioquímicos, presumiblemente causado por Glucosa plasmática < 70 mg / dl
Pseudo-hipoglucemia o relativa	Síntomas típicos pero con una glucosa plasmática medida >70 mg / dL

Fuente: Morales J, Schneider D. Hypoglycemia. The American Journal of Medicine. 2014 Oct; 07(04).

Diagnóstico diferencial del cuadro hipoglucémico

En individuos con hipoglucemia, sobre todo en ausencia de diabetes mellitus, el diagnóstico diferencial es amplio (**Tabla 3**). Pueden existir simultáneamente múltiples etiologías. Se deben considerar diferentes causas de hipoglucemia en pacientes que aparentemente son sanos comparados con aquellos que están enfermos. Los fármacos, las enfermedades críticas, las deficiencias hormonales y los tumores no celulares deben ser considerados en aquellos que están enfermos o que toman medicamentos. (16)

La hipoglucemia en pacientes que han tenido cirugía bariátrica es cada vez más reconocida como la frecuencia de estas operaciones ha crecido. La hipoglucemia artificial puede ocurrir si las muestras de sangre se manipulan inadecuadamente y hay un retraso en el procesamiento. (11)

Los fármacos son la causa más común de hipoglucemia. La hipoglucemia inducida por fármacos es más común en pacientes de edad avanzada con comorbilidades subyacentes. La hipoglucemia en el contexto de una enfermedad crítica

no es inusual. La sepsis, insuficiencia hepática, renal o cardíaca y deficiencias hormonales (cortisol, glucagón y epinefrina) son otras causas de hipoglucemia. (17)

En pacientes aparentemente sanos, es posible el hiperinsulinismo endógeno debido al insulinoma, los trastornos funcionales de las células β o las enfermedades autoinmunes de la insulina, así como las causas accidentales, subreptivas o facticias de la hipoglucemia. Los tumores de células no insulinales y el hiperinsulinismo endógeno (como el insulinoma, la hipoglucemia pancreática no insulinomatoso y la hipoglucemia autoinmune) son causas raras de hipoglucemia. (12) Los insulinomas causan principalmente hipoglucemia en estado de ayuno, pero también pueden causar síntomas en el período postprandial. La incidencia es de 1 / 250.000 pacientes-años. Menos del 10% son malignos, múltiples o presentes en pacientes con neoplasia endocrina múltiple de tipo 1. (12)

La hipoglucemia pancreogena no insulinomatoso generalmente causa hipoglucemia en el estado postprandial. Estos pacientes presentan una afectación difusa de los islotes con nesidioblastosis (hipertrofia de los islotes, hiperplasia y núcleos hipercromáticos de células β hipercromáticos). Algunos pacientes que han tenido cirugía bariátrica para el tratamiento de la obesidad, más comúnmente la cirugía de bypass gástrico de Roux-en-Y, desarrollarán hipoglucemia. Esto puede deberse a una nesidioblastosis de los islotes pancreáticos, un insulinoma preexistente o puede ser debido a una hipoglucemia reactiva relacionada con el transporte anormal de alimentos al intestino delgado o la secreción anormal de otras hormonas glucorreguladoras. Se desconoce la incidencia de hipoglucemia tras la cirugía de derivación gástrica de Roux-en-Y. (18)

Los anticuerpos contra la insulina o el receptor de insulina son causas raras de hipoglucemia. Los anticuerpos contra la insulina nativa se producen principalmente en pacientes de origen japonés y coreano. Los pacientes con hipoglucemia autoinmune pueden tener otras enfermedades autoinmunes o exposición a fármacos que contienen sulfhidrilo. La hipoglucemia postprandial tardía ocurre cuando la insulina secretada en respuesta a la comida se disocia de los anticuerpos. El diagnóstico se hace con la

documentación de niveles elevados de anticuerpos de insulina en ausencia de exposición a insulina exógena. (19)

La hipoglucemia facticia o la hipoglucemia auto inducida pueden verse en los trabajadores de la salud o en familiares que cuidan a los miembros de la familia diabética en el hogar. También es necesario considerar la hipoglucemia accidental, subrepticia o maligna debida a la administración de insulina o secreta gogos de insulina. (19)

TABLA 3. Diagnóstico diferencial de hipoglucemia en pacientes adultos

Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Insulina ➤ Secretagogos de la insulina ➤ Alcohol ➤ Cibenzolina ➤ Glucagón (durante la endoscopia) ➤ Indometacina ➤ Pentamidina ➤ Quinina ➤ Artesunato / artemisina / artemetero ➤ Cloroquineoxalina sulfonamida ➤ IGF - 1 ➤ Litio ➤ Propoxifina / dextropropoxifeno
Insuficiencia hepática renal o cardiaca	
Sepsis , trauma quemaduras	
Desnutrición	
Deficiencias hormonales	(cortisol glucagón , epinefrina)
Tumores de células no presentes	(tumores secretores de IGF-II)
Insulinomas	tumores que secretan insulina
Hipoglucemia pancrenógena	NIPHS
Hipoglucemia por bypass gástrico	
Anticuerpos contra la insulina	
Anticuerpos del receptor de la insulina	
Hipoglicemia accidental subrepticia o maliciosa	

Fuente: Nicolau J, Giménez M, Miró O. Hipoglucemia. JANO atención urgente. 2006 Jun; I(627).

Hipoglucemia severa y sus complicaciones

La hipoglucemia severa se define como un deterioro cognitivo grave que requiere asistencia de otra persona para la recuperación. Los síntomas de hipoglucemia incluyen, pero no se limitan a, temblores, irritabilidad, confusión, taquicardia y hambre. La hipoglucemia severa puede ser reconocida o no y puede progresar a pérdida de conciencia, convulsiones, coma o muerte. Se revierte con la administración de glucosa de acción rápida o glucagón. La hipoglucemia clínicamente significativa puede causar daño agudo a la persona con diabetes u otros, especialmente si causa caídas, accidentes u otras lesiones. (20)

Un estudio de cohortes grande sugirió que entre los adultos mayores con diabetes tipo 2, un historial de hipoglucemia grave fue asociado con un mayor riesgo de demencia. En cambio, el estudio ACCORD, el deterioro cognitivo al inicio o la disminución de la función cognitiva durante el ensayo estuvo significativamente asociado con episodios posteriores de hipoglucemia grave. La evidencia de DCCT / EDIC, que involucró a adolescentes y adultos jóvenes con diabetes tipo 1, no encontró asociación entre la frecuencia de hipoglucemia severa y el deterioro cognitivo. Participantes tanto en el brazo estándar como en el brazo intensivo de glicemia del ensayo ACCORD, pero las relaciones entre la hipoglucemia, lograda con A1C, y la intensidad del tratamiento no fueron directas. También se encontró una asociación de hipoglucemia grave con mortalidad en el ensayo ADVANCE. (4)

También se ha observado en la práctica clínica una asociación entre la hipoglucemia grave auto informada y la mortalidad a los 5 años. Los niños pequeños con diabetes tipo 1 y los ancianos se consideran particularmente vulnerables a la hipoglucemia clínicamente significativa debido a su capacidad reducida para reconocer los síntomas hipoglucémicos y comunicar eficazmente sus necesidades. Los objetivos individuales de la glucosa, la educación del paciente, la intervención dietética (p. Ej., La hora de acostarse y la vigilancia clínica de rutina pueden mejorar los resultados de los pacientes). En el año 2015, el DAg ajustó su objetivo glucémico preprandial de 70-130 mg / dL (3.9-7.2 mmol / L) a 80-130 mg / dL (4.4-7.2 mmol / L). Este cambio refleja los

resultados del estudio ADAG, que demostró que los objetivos glucémicos más altos correspondían a los objetivos de A1C. (13, 14,15)

Los riesgos a corto plazo de la hipoglucemia incluyen las situaciones peligrosas que pueden surgir cuando un individuo es hipoglucémico, ya sea en casa o en el trabajo (por ejemplo, conducir, manejar maquinaria). Además, el coma prolongado se asocia a veces síntomas neurológicos transitorios, tales como paresia, convulsiones y encefalopatía. Las posibles complicaciones a largo plazo de la hipoglucemia grave son un leve deterioro intelectual y secuelas neurológicas permanentes, como la hemiparesia y la disfunción pontina. Estos últimos son raros y sólo se han notificado en estudios de caso. La hipoglucemia recurrente puede afectar la capacidad del individuo para detectar una hipoglucemia posterior. Las respuestas contra-reguladoras neurohormonales a la hipoglucemia pueden volverse embotadas; sin embargo, esto es potencialmente reversible. (20)

Estudios retrospectivos han sugerido un vínculo entre la hipoglucemia severa frecuente (5 episodios desde el diagnóstico) y una disminución en el rendimiento intelectual. Estos cambios eran pequeños pero, dependiendo de la ocupación de un individuo, podrían ser clínicamente significativos. Los estudios prospectivos en la diabetes tipo 1 no han encontrado una asociación entre la terapia intensiva con insulina y la función cognitiva. Un metanálisis concluyó que un menor rendimiento cognitivo en las personas con diabetes tipo 1 parecía estar asociado con la presencia de complicaciones micro vasculares, pero no con la aparición de episodios hipoglucémicos graves o con un control metabólico deficiente. A diferencia de los pacientes con diabetes tipo 1, aquellos con diabetes tipo 2 e hipoglucemia grave previa que requieren presentación al hospital tienen un mayor riesgo de demencia posterior. En los pacientes con diabetes tipo 2 y con un riesgo elevado o establecido de enfermedad cardiovascular, la hipoglucemia sintomática (<2,8 mmol / L) se asocia con un aumento de la mortalidad. El mecanismo para este aumento no es seguro; sin embargo, la hipoglucemia aguda es pro inflamatoria y puede afectar la conducción cardíaca (despolarización, proliferación QT). Sin embargo, este efecto puede estar asociado al tono simpático en vez de a la glucosa. (21)

Los principales factores de riesgo de hipoglucemia severa en pacientes con diabetes tipo 1 incluyen episodios previos de hipoglucemia grave, hemoglobina glucosilada baja, hipoglucemia persistente, diabetes de larga evolución, neuropatía autonómica, adolescencia y niños en edad preescolar incapaces de detectar y / o tratar hipoglucemia leve por sí mismos. Los factores de riesgo para la hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 incluyen la edad avanzada, deterioro cognitivo severo, analfabetismo, A1C elevada, hipoglucemia no conocida, duración de la terapia con insulina, insuficiencia renal y neuropatía. (21)

En los pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida (EVC) o edad > 54 años y 2 factores de riesgo de EVC, el riesgo de hipoglucemia aumenta por pertenecer al género femenino. Los pacientes con alto riesgo de hipoglucemia grave deben ser informados de su riesgo y aconsejados, junto con sus otros significantes, sobre la prevención y el tratamiento de la hipoglucemia (incluido el uso de glucagón), la prevención de conducción y accidentes industriales mediante autocontrol de glucosa en sangre tomando las precauciones apropiadas antes de la actividad, y documentando las lecturas de glucosa baja tomadas durante las horas de sueño. Los individuos pueden necesitar que su régimen de insulina se ajuste adecuadamente para reducir su riesgo. (22)

Tratamiento de la hipoglucemia

Los objetivos del tratamiento para la hipoglucemia son detectar y tratar un nivel bajo de glucosa rápidamente usando una intervención que proporcione la rápida elevación en el nivel de glucosa, para disminuir la sintomatología y el riesgo de complicaciones. También es importante evitar el sobretratamiento ya que esto puede resultar en hiperglucemia de rebote y aumento de peso. (20)

La evidencia sugiere que se requiere 15 g de glucosa para producir un aumento de glucosa de aproximadamente 2,1 mmol / L en 20 minutos, con un alivio adecuado de los síntomas para la mayoría de las personas. Esto no ha sido bien estudiado en pacientes con gastropatía. Una dosis oral de glucosa de 20 g producirá un incremento de glucosa de aproximadamente 3,6 mmol / l a los 45 minutos. (23)

Otras opciones, como la leche y el jugo de naranja, son más lentas para aumentar los niveles de glucosa y proporcionar alivio de los síntomas. El gel de glucosa es bastante lento ($<1,0$ mmol / L de aumento a los 20 minutos) y debe ser tragado para tener un efecto significativo. Los pacientes que toman un Glucosidasa (acarbose) deben usar tabletas de glucosa (dextrosa) o, si no está disponible, leche o miel para tratar la hipoglucemia. (24)

La administración de glucagón 1 mg por vía subcutánea o intramuscular produce un aumento significativo de la glucosa (de 3,0 a 12,0 mmol / L) en 60 minutos. El efecto se ve afectado en las personas que han consumido más de 2 bebidas alcohólicas estándar en las últimas horas o en aquellas con enfermedad hepática avanzada. (23)

La hipoglucemia leve a moderada debe ser tratada por la ingestión oral de 15 g de carbohidratos, preferiblemente como tabletas o solución de glucosa o sacarosa. Estos son preferibles al jugo de naranja y geles de glucosa. Se debe hacer toma de glucosa capilar a los 15 minutos posterior a la toma y volver a tratar con otros 15 g de carbohidratos si el nivel de glucosa permanece $<4,0$ mmol / L. (23)

La hipoglucemia severa en una persona consciente debe ser tratada por ingestión oral de 20 g de carbohidratos, preferiblemente comprimidos de glucosa o equivalente. La glucosa debe ser absorbida en 15 minutos y luego tratada con otros 15 g de glucosa si el nivel de glucosa permanece $<4,0$ mmol / L.

Cuando existe hipoglucemia severa en un individuo inconsciente, dependerá si éste presenta o no un acceso intravenoso permeable al momento:

a. Sin acceso IV: Administrar 1 mg de glucagón por vía subcutánea o intramuscular. Los cuidadores o las personas de apoyo deben llamar para recibir servicios de emergencia y el episodio debe ser discutido con el equipo de salud de la diabetes tan pronto como sea posible

b. Con acceso IV: Administrar de 10 a 25 g de glucosa por vía intravenosa durante 1 a 3 minutos.

Para las personas con riesgo de hipoglucemia grave, se debe enseñar a las personas de apoyo cómo administrar glucagón por inyección. Una vez que la hipoglucemia ha sido revertida, la persona debe tener la comida o merienda habitual que se debe en ese momento del día para prevenir la hipoglucemia repetida. Si una comida es > 1 hora de distancia, un aperitivo (incluyendo 15 g de carbohidratos y una fuente de proteínas) debe ser consumido.(23)

Los pacientes que reciben fármacos antihiperoglucemiantes que pueden causar hipoglucemia deben ser asesorados sobre estrategias de prevención, reconocimiento y tratamiento de la hipoglucemia relacionadas con la conducción y ser conscientes de las regulaciones de conducción provinciales. (23)

Recomendaciones de la ADA

De acuerdo con la ADA, las personas con riesgo de hipoglucemias deben ser tratadas sintómicamente y con hipoglucemias en cada encuentro. La glucosa (15-20 g) es el tratamiento preferido para el individuo consciente con hipoglucemia (valor de alerta de glucosa de 70 mg / dL [3,9 mmol / L]), aunque puede utilizarse cualquier forma de carbohidrato que contenga glucosa. Quince minutos después del tratamiento, si la toma de glucosa capilar muestra hipoglucemia continua, el tratamiento debe ser repetido. Una vez que la glucosa capilar vuelve a la normalidad, el individuo debe consumir una comida o refrigerio para prevenir la recurrencia de la hipoglucemia. (4) (20)

La hipoglucemia grave constituye una verdadera emergencia médica que requiere la detección y tratamiento oportuno para prevenir el daño orgánico en el cerebro. La incidencia reportada de esta complicación con diabetes mellitus es de 115 a 320 episodios por cada 100 pacientes al año y de 35 a 70 episodios por cada 100 pacientes con el tipo 2 al año con mortalidad de 4-10 % atribuida a esta complicación, además de ha comprobado que aumenta el riesgo de muerte cardiovascular y disminuye la calidad de vida de los pacientes. (24)

El Glucagón debe ser prescrito para todos los individuos con mayor riesgo de hipoglucemia clínicamente significativa, definida como glucosa en sangre, 54 mg / dL

(3.0mmol / L), si es necesario. Los cuidadores, el personal de la escuela o los miembros de la familia de estas personas deben saber dónde está y cuándo y cómo administrarlo. La administración de glucagón no se limita a los profesionales de la salud.(4)

Otras recomendaciones sobre el manejo de la hipoglucemia

La hipoglucemia con uno o más episodios de hipoglucemia grave deben desencadenar la reevaluación del régimen de tratamiento. Los pacientes tratados con insulina con hipoglucemia o con un episodio de hipoglucemia clínicamente significativa deben ser aconsejados a elevar sus objetivos glucémicos para evitar estrictamente la hipoglucemia durante al menos varias semanas con el fin de revertir parcialmente la hipoglucemia y reducir el riesgo de futuros episodios. Se sugiere una evaluación continua de la función cognitiva con un aumento de la vigilancia de la hipoglucemia por parte del clínico, del paciente y de los cuidadores si se descubre una cognición baja o una disminución de la cognición. La hipoglucemia es el principal factor limitante en el manejo glucémico de la diabetes tipo 1 y tipo 2. Un valor de alerta de glucosa de 70 mg / dL (3.9 mmol / L) puede ser importante para el ajuste de la dosis terapéutica de los fármacos hipoglucemiantes en la atención clínica y se relaciona a menudo con hipoglucemia sintomática. (4)(20)

Uso de glucagón en pacientes con hipoglucemia

El uso de glucagón está indicado para el tratamiento de la hipoglucemia en las personas que no pueden o no quieren consumir carbohidratos por vía oral. Aquellos que estén en estrecho contacto con personas con diabetes propensas a la hipoglucemia (familiares, compañeros de habitación, personal de la escuela, proveedores de cuidado de niños, personal de instituciones penitenciarias o compañeros de trabajo) o que tengan cuidado de custodia, deberán ser instruidos sobre el uso de kits de glucagón en cuándo y cómo administrar el glucagón. Un individuo no necesita ser un profesional del cuidado de la salud

para administrar el glucagón. Debería ser que se consiga que los kits de glucagón no expiren. (25)

Administración intranasal de hormonas peptídicas

Las hormonas peptídicas (PHs) se administran tradicionalmente por vía parenteral, ya sea por SC, IM o inyección intravenosa. Los PHs no se pueden administrar por vía oral, ya que experimentan digestión e inactivación en el tracto gastrointestinal y un significativo metabolismo de primer paso, dando como resultado una completa pérdida de eficacia. La carga de las terapias inyectivas ha llevado a la búsqueda de vías alternativas de administración de PHs. Desde principios de la década de 1920, en particular para hormonas que requieren tratamientos diarios y de larga duración, como la insulina. Ahora está claro que la absorción de IN de los PHs está inversamente relacionada con sus dimensiones; Mientras que las hormonas de moléculas cortas pueden administrarse eficazmente por vía nasal, otras hormonas de molécula más larga no pueden ser administradas como tales, porque estas hormonas no atraviesan la mucosa nasal y requieren promotores. (26)

Las estrategias para mejorar la absorción nasal de las moléculas han sido muchas, que abarcan desde sales biliares a otros promotores, nano partículas, detergentes, sodio-tauro 24,25-dihidro-fusidato (STDHF), liso fosfolípidos, didecanoil-L-alfafosfatidilcolina (DDPC), ciclo dextrinas , Liposomas y micro esferas bioadhesivas.(25)

Durante las últimas décadas, la administración nasal se ha convertido en una vía aceptada para algunas hormonas como desmopresina, oxitocina, LHRH y sus análogos (buserelina, leuprolida, nafarelina), calcitonina de salmón, mientras que se han hecho esfuerzos intensivos pero no se han obtenido formulaciones comercialmente disponibles para insulina, GHRH, CRH, GH, calcitonina humana, somatostatina y hexarelina. (25)

Recientemente, el interés se ha centrado en la administración nasal de GLP-1 como posible tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2 y se están realizando nuevos

intentos de administrar insulina por vía nasal. Además, la búsqueda de nuevos promotores continúa, mediante el uso de fagos y de peticiones penetrantes de En adición a la utilización de la ruta IN como una alternativa a la inyección para la entrega sistémica, la ruta IN también se ha convertido en una herramienta para entregar PHs al cerebro; por ejemplo, los estudios en animales sugieren que la acción de la insulina en el cerebro está involucrada en la regulación de la sensibilidad periférica a la insulina, y la insulina IN se ha utilizado para inducir la sensibilidad a la insulina en sujetos magros y obesos. Además, la insulina IN se ha utilizado para inducir inmunidad La tolerabilidad en diabetes mellitus tipo 1, y GLP-1 se ha administrado por vía nasal para modificar el aprendizaje y la neuroprotección. (25)

Glucagón intranasal

El glucagón es diferente de muchos otros fármacos peptídicos (es decir, insulina) para los que una dosis-respuesta precisa es crítica tanto para la seguridad como para la eficacia. Los datos generados con el glucagón administrado por vía intravenosa mostraron que, a pesar de la excelente proporcionalidad de dosis entre la dosis administrada y la farmacocinética del glucagón, esto no se reflejó en la respuesta farmacodinámica. Todos los parámetros farmacocinéticos clave aumentan con el aumento de la dosis después de la administración intravenosa. Por el contrario, la respuesta de glucosa observada a 2,0 mg IV es esencialmente la misma que la que sigue a una dosis IV de 0,25 mg. Mientras que los niveles de glucagón observados después de la inyección intravenosa superan con mucho los observados después de una inyección de SC o IM, estos resultados sugieren que el efecto máximo de la glucosa en la glucosa se estabilizó para el glucagón después de la dosis más baja administrada. Este efecto se demuestra además en los datos generados con glucagón IN, demostrando que no es necesario alcanzar los

niveles muy elevados de glucagón en sangre obtenidos con inyección SC o IM para conseguir una respuesta farmacodinámica clínicamente equivalente. (26)

En 1983, se demostró por primera vez que el glucagón, mezclado con glicocolato sódico como promotor, era capaz de elevar los niveles de glucosa en sangre en voluntarios normales cuando se administraban IN como gotas. Los estudios realizados más tarde mostraron que las soluciones de glucagón y los polvos eran igualmente eficaces, con la condición de que estuviera presente un promotor (glicocolato de sodio, éter de 9-laurilo, ácido desoxicólico, didecanoilfosfatidilcolina [DDPC] con alfa-ciclodextrina, caprato de sodio, celulosa microcristalina). Eventualmente varios autores demostraron la capacidad del glucagón IN para resolver hipoglucemia en voluntarios normales y en pacientes diabéticos, adultos y niños. Estos estudios, que abarcan casi 300 sujetos de estudio, demuestran que el glucagón es adecuado para la administración IN. Aunque la biodisponibilidad del glucagón IN es menor que la del glucagón inyectado, dando como resultado concentraciones plasmáticas de glucagón más bajas, la dosificación de IN da lugar a una excursión glucémica que no es significativamente diferente del glucagón inyectado en términos de retorno a niveles normales de glucosa. Es importante destacar que los efectos secundarios notificados se limitaron a irritación nasal de corta duración, generalmente leve y estornudos ocasionales. Desde que se generaron los primeros datos de IN, el glucagón extractivo porcino ha sido reemplazado por glucagón modificado genéticamente, que es absolutamente idéntico al primero en cuanto a los efectos metabólicos. También están en curso estudios sobre glucagón estabilizado químicamente, glucagón modificado químicamente y otros métodos para estabilizar el glucagón en estado líquido. (26)

A pesar de los datos prometedores anteriores, la investigación sobre el glucagón IN parece haber sido mínima, ya que no se han publicado estudios, aparte de un solo caso, publicado en el que se demostró que IN glucagón sin promotores, es eficaz en una situación de emergencia de hipoglucemia. Se desconocen las razones por las que no se ha llevado a cabo el glucagón IN, pero se puede especular que la ausencia de un dispositivo de administración adecuado, el tamaño del mercado de

glucagón de rescate en comparación con la insulina y otros tratamientos para la diabetes (es decir, incretinas, SGLT2 inhibidores, etc.) con plus grande sociales son tales que las empresas establecidas en la diabetes han optado por no innovar en la entrega de glucagón. (25)

El tratamiento de la diabetes apunta a niveles normales de glucosa en sangre para prevenir las complicaciones a largo plazo de la diabetes micro y macroangiopática. Con los fármacos hipoglucémicos como los fármacos estimulantes de las células beta y especialmente la insulina, el límite está representado por la hipoglucemia, un hecho peligroso que puede inducir miedo a otros episodios. El temor de otro episodio puede conducir a un control glucémico no óptimo, con un mayor riesgo de complicaciones diabéticas. Por lo tanto, existe una lucha entre los beneficios clínicos bien establecidos de reducir los niveles de glucosa en la sangre al rango normal y el aumento del riesgo de hipoglucemia. Un aspecto único y crítico del uso del glucagón es el usuario deseado. A diferencia de la insulina, que es inyectada rutinariamente por la persona con diabetes, el glucagón es administrado por un tercero (por ejemplo, cónyuge, hijo, amigo, compañero de trabajo, entrenador deportivo, etc.) que casi nunca es un profesional médico capacitado. En su forma actual, la administración de glucagón es, de hecho, un procedimiento médico invasivo y relativamente complejo, y por lo tanto está bajo prescripción, compromiso y subutilización. Esto conduce a un uso subóptimo de un medicamento de otra manera eficaz, a retrasos innecesarios en el tratamiento y el uso costoso de los sistemas médicos de emergencia incluyendo servicios de ambulancia, visitas a la sala de emergencias y admisiones hospitalarias. Se espera que la investigación continua sobre sistemas sencillos de administración de glucagón, como un enfoque de IN, resulte en productos que faciliten a los profesionales de la salud enseñar a las personas que reciben la insulina y sus cuidadores la importancia crítica de la preparación para la hipoglucemia y, en particular, los procedimientos de rescate de emergencia. (27)

Prevención de la hipoglucemia

La prevención de la hipoglucemia es un componente crítico del manejo de la diabetes. La medición de glucosa capilar es esencial para evaluar la terapia y detectar la hipoglucemia incipiente. Los pacientes deben comprender situaciones que aumentan su riesgo de hipoglucemia, como ayuno para pruebas o procedimientos, retraso en las comidas, durante o después de un ejercicio intenso y durante el sueño. La hipoglucemia puede aumentar el riesgo de daño a sí mismo o a otras personas, como conducir. (24)

Enseñar a las personas con diabetes a equilibrar el uso de insulina y la ingesta de carbohidratos y el ejercicio son necesarios, pero estas estrategias no siempre son suficientes para la prevención. En la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 1 severamente insulino dependiente, la hipoglucemia (o el fallo autonómico asociado a la hipoglucemia) puede comprometer seriamente el control y la calidad de la diabetes dependientes de la vida. El síndrome se caracteriza por una liberación de hormona reguladora deficiente, especialmente en adultos mayores y una disminución de la respuesta autonómica. Un "círculo vicioso" es que varias semanas de evitación de la hipoglucemia han sido demostradas para mejorar la contra-regulación y la conciencia de la hipoglucemia en muchos pacientes. Por lo tanto, los pacientes con uno o más episodios de hipoglucemia clínicamente significativa pueden beneficiarse de al menos una relajación a corto plazo de los objetivos glucémicos. (13, 14,15)

En pacientes ancianos el tratamiento de la hipoglucemia no difiere sensiblemente del utilizado en pacientes jóvenes. Las estrategias de prevención de la hipoglucemia en la población anciana con diabetes, evaluar cuidadosamente al paciente, funcional mental, evaluación de la comorbilidad, fármacos que toma y el entorno social, simplificación del régimen terapéutico, tratar al paciente y no a la diabetes, fijar prioridades y externalizar el cuidado en situaciones de alto riesgo de hipoglucemia. (19,20)

Recomendaciones para prevenir la hipoglucemia

- Si la glucosa en la sangre es <70 mg / dl, administre 15-20 g de carbohidratos de acción rápida (1-2 cucharaditas de azúcar o miel, 1/2 taza de soda regular, 5-6

trozos de caramelo duro, gel de glucosa o Tabletas según lo indicado, o 1 taza de leche).

- Pruebe la glucemia 15 minutos después del tratamiento. Si sigue siendo <70 mg / dl, re-tratar con 15 g de carbohidratos adicionales.
 - Si la glucosa en la sangre no es <70 mg / dl pero es > 1 hora hasta la próxima comida, coma un bocado con almidón y proteína (galletas y mantequilla de maní, galletas y queso, mitad de sándwich o galletas y una taza de Leche).
 - Mantenga el kit de inyección de glucagón disponible para pacientes que están inconscientes o incapaces de tomar carbohidratos orales. Instruya a los miembros de la familia ya los cuidadores sobre cómo administrar glucagón con seguridad. Los kits de glucagón de emergencia están disponibles sólo con receta médica.
- (21)

Hipoglucemia en los pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1

El ensayo Diabetes Control and Complications Trial ha demostrado que la terapia intensiva con insulina en la diabetes tipo 1 con el objetivo de un buen control glucémico, reduce sustancialmente las complicaciones microvasculares y macrovasculares. Sin embargo, a pesar de los avances en análogos de insulina, bombas de insulina y sistemas continuos de glucosa monitorización, sigue siendo problemático y la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 1 no alcanzan sus objetivos glucémicos. La hipoglucemia sigue siendo la principal barrera para la intensificación de la terapia con insulina intensiva. (28)

La insulino terapia y los niveles más bajos de hemoglobina glucosilada se asocian desafortunadamente con un aumento del riesgo de hipoglucemia. La frecuencia de la hipoglucemia no severa notificada por el paciente (glucosa en sangre $\leq 3,5$ mmol / L, con o sin síntomas) es de 2,7 episodios / 6 con los episodios que ocurren comúnmente durante la noche. En un reciente ensayo de monitoreo continuo de glucosa realizado por la Fundación de Investigación de la Diabetes Juvenil , se produjo hipoglucemia (lectura del sensor de glucosa $<3,3$ mmol / L) durante el 8,5% de las noches incluidas en el período de estudio, con

un 47% de hipoglucemia, 23% con al menos 2 horas y 11% con al menos 3 horas. Los avances en las bombas de infusión de insulina y en los sistemas continuos de monitorización de la glucosa podrían mejorar el control glucémico; sin embargo, todavía no tenemos la capacidad de combinar estos dispositivos de manera automatizada. Estos sistemas pueden mejorar el control glucémico y reducir el riesgo de hipoglucemia en comparación con la terapia convencional con bomba de insulina (es decir, la infusión subcutánea continua de insulina). Sin embargo, se ha informado de un número clínicamente significativo de eventos hipoglucémicos (glucosa en la sangre $<3,0$ mmol / L) durante las pruebas de los sistemas de administración de lazo cerrado. (29)

También se han propuesto sistemas de administración de bucle cerrado de doble hormonas regulan los niveles de glucosa. Estos sistemas combinan la administración de insulina con la administración subcutánea de glucagón para reducir aún más el riesgo de hipoglucemia. Sin embargo, sus potenciales beneficios para mejorar el control glucémico son actualmente desconocidos. Se trató de determinar si la administración de hormonas dobles en bucle cerrado, en comparación con la terapia con bomba de insulina convencional, puede mejorar el control glucémico y reducir el riesgo de hipoglucemia en adultos con diabetes tipo 1. (30)

La hipoglucemia problemática, definida como dos o más episodios por año de hipoglucemia grave o como un episodio asociado con una disminución de la conciencia de la hipoglucemia, es especialmente importante para los pacientes con diabetes tipo 1 de larga duración. La terapia individualizada para estos pacientes debe incluir un objetivo compuesto: Control óptimo de glucosa sin hipoglucemia problemática. Por lo tanto, se ha propuesto un algoritmo escalonado de cuatro etapas basado en una evidencia de vulnerabilidad a las limitaciones de las intervenciones educativas, tecnológicas y de trasplante: (28)

Etapas 1: todos los pacientes con hipotiroidismo deben someterse a programas de educación estructurados o específicos de la hipoglucemia. Los objetivos de tratamiento de la glucemia y la hipoglucemia deben ser individualizados y reevaluados cada 3-6 meses.

Etapa 2: si no se cumplen los objetivos, se debe añadir una tecnología de diabetes mediante infusión subcutánea continua de insulina o monitorización continua de glucosa.

Etapa 3: Para los pacientes con hipoglucemia problemática continua a pesar de la educación (estadio 1) y una tecnología de la diabetes (etapa 2), las bombas de insulina con aumento de sensor preferiblemente con una función automatizada de suspensión de baja glucosa y / o un contacto muy frecuente con un servicio especializado de hipoglucemia pueden reducir la hipoglucemia.

Etapa 4: Para los pacientes cuya hipoglucemia problemática persiste, se debe considerar el trasplante de islote o páncreas.

Este algoritmo proporciona un enfoque basado en la evidencia para resolver la hipoglucemia problemática; debe utilizarse como una guía, con las circunstancias individuales de los pacientes dirigir la idoneidad y la aceptabilidad para garantizar el uso prudente de la tecnología y los recursos de trasplante escasos. La notificación estandarizada de los resultados de la hipoglucemia y la inclusión de los pacientes con estudios de las nuevas intervenciones pueden ayudar a guiar futuras estrategias terapéuticas. (28)

Hipoglucemia, un cuadro que no debe pasar inadvertido

Los episodios recurrentes de hipoglucemia disminuyen la respuesta contra reguladora simpaticoadrenal y de glucagón en un círculo vicioso que hace que los pacientes sean más vulnerables a episodios de hipoglucemia inadvertida. Existen diferentes estrategias para la prevención y manejo de la hipoglucemia inadvertida. La medida fundamental es evitar las hipoglucemias para revertir la pérdida de respuesta contra reguladora, lo que puede mejorar la percepción de la hipoglucemia tras unos 3 días restituir la respuesta a hasta en unas 3 semanas. (32)

En pacientes con DM1 e hipoglucemia inadvertida la ISCI reduce a la mitad de los episodios de hipoglucemia y especialmente las hipoglucemias graves (de 1,25 a 0,05 eventos). En caso de hipoglucemias recurrentes graves el

trasplante de páncreas e islotes de células pancreáticas debe ser considerado como una opción terapéutica. (33)

Como objetivo del control metabólico en pacientes con hipoglucemia se recomienda establecer objetivos de control glucémico menos agresivos en personas con DM que han sufrido hipoglucemias especialmente graves o cuando se considere que su riesgo de hipoglucemia es mayor, sugerimos en estos casos un objetivo de HbA1c entre 7 y 8 % o superior si existe muy alto riesgo, recomendamos flexibilizar los objetivos de control glucémico en pacientes de alto riesgo cardiovascular, recomendamos establecer objetivos de control más ambiciosos en DM 2 si el tratamiento antidiabético incluye fármacos con bajo riesgo de hipoglucemia, sugerimos reducir la variabilidad glucémica para disminuir el riesgo de hipoglicemia y alcanzar objetivos de HbA1c más estrictos. (34)

2. JUSTIFICACIÓN

La hipoglucemia es la complicación más temida de la diabetes mellitus que implica limitaciones en el tratamiento intensivo de esta enfermedad y que puede desencadenar complicaciones severas que pongan en riesgo la vida de los pacientes que la presentan.

De acuerdo con los datos proporcionados por el Departamento de Estadística del Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro”, el total de pacientes diabéticos que recibió atención médica en el servicio de urgencias fue de 968 durante el periodo 2015 – 2016. De éstos pacientes, el 32.7% (n=317) presentó como motivo de ingreso a urgencias alguna complicación de Diabetes Mellitus, las cuales están agrupadas en complicaciones crónicas (54.3%), entre las que destacan enfermedad renal crónica y complicaciones circulatorias periféricas; complicaciones agudas (30.3%), englobadas en cuatro categorías: cetoacidosis diabética (59.4%), coma diabético (25.0%), hipoglucemia (10.4%) y otros trastornos metabólicos (5.2%). Finalmente, el 15.5% de las complicaciones de diabetes mellitus, no fueron especificadas en los datos recabados por el departamento.

Pese a que es un cuadro clínico común entre los pacientes diabéticos, en la literatura mexicana no se ha establecido correctamente la epidemiología del cuadro hipoglucémico debido a que en muchas ocasiones el diagnóstico pasa inadvertido, tanto por el mismo paciente o cuidadores, como por el personal de salud; además de que se requiere un monitoreo constante de la glucemia a través de tiras reactivas o estudios de laboratorio para determinar el umbral de hipoglucemia en cada paciente diabético, correlacionado con su esquema de tratamiento.

Por todo lo anterior, es de gran importancia conocer el tipo de población que presenta más frecuentemente hipoglucemia en nuestro medio y que por su severidad, requiere atención en el servicio de urgencias; así como sus factores desencadenantes y las comorbilidades que pueden favorecer este cuadro, estableciendo así un manejo

oportuno de la hipoglucemia y sobre todo, un enfoque preventivo a esta patología en los pacientes más susceptibles.

3. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La hipoglucemia es un síndrome que se define con la triada de Whipple: síntomas neuroglucopénicos o neurogénicos, bajas concentraciones de glucosa plasmática y rápida desaparición de los síntomas luego de la administración de carbohidratos. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 la primera causa de eventos hipoglucémicos es el tratamiento farmacológico, principalmente los secretagogos de insulina y la administración de insulina exógena. La hipoglucemia es infrecuente en personas que no están siendo tratadas por diabetes; sin embargo, puede presentarse en etiologías múltiples, por lo que se deben considerar diferentes causas de hipoglucemia. Debido a esto, es de suma importancia estudiar la etiología de un cuadro hipoglucémico, establecer el diagnóstico diferencial adecuado y prevenir cuadros de hipoglucemia en el futuro mediante el conocimiento basado en evidencia de las características epidemiológicas de aquellos pacientes susceptibles de padecer hipoglucemia.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el perfil clínico de los pacientes diabéticos con diagnóstico de hipoglucemia atendidos en el servicio de urgencias adultos del Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro” durante el periodo Enero 2015 a Diciembre 2016?

4. HIPÓTESIS

Por el tipo de estudio a realizar, no se requiere hipótesis

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

Establecer el perfil clínico de los pacientes diabéticos con diagnóstico de hipoglucemia atendidos en el servicio de urgencias adultos del Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro” durante el periodo Enero 2015 a Diciembre 2016

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar la frecuencia de hipoglucemia en pacientes diabéticos de acuerdo a grupos de edad
- Determinar el género más frecuentemente afectado
- Identificar las principales comorbilidades que presenta el paciente diabético con hipoglucemia
- Identificar el principal factor desencadenante de hipoglucemia en pacientes diabéticos
- Describir la frecuencia cuadros repetitivos de hipoglucemia en pacientes previamente hospitalizados

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. DISEÑO DEL PROYECTO

- **Observacional:** el investigador realiza la observación, registro y medición de los datos obtenidos
- **Descriptivo:** con base a la medición y obtención de datos se logrará describir las características clínicas y epidemiológicas que presentan los pacientes diabéticos con hipoglucemia
- **Transversal:** Por la medición en una sola ocasión a lo largo del tiempo
- **Retrospectivo:** se analizará información existente previo al momento del inicio de la investigación
- **Unicéntrico:** El protocolo de tesis se basa en datos obtenidos en una única unidad hospitalaria

6.2. TIPO Y CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, y unicéntrico

6.3. UNIVERSO Y MUESTRA DE TRABAJO

Pacientes adultos de ambos géneros con diagnóstico tanto de diabetes mellitus tipo 1 como de diabetes mellitus tipo 2, que presentan un cuadro de hipoglucemia como motivo de ingreso al servicio de urgencias adultos del Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro” en el periodo comprendido de un año de enero del 2015 a diciembre del 2016.

TIPO DE MUESTREO

Se realizará la revisión de expedientes clínicos de pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2 que hayan sido atendidos en el servicio de urgencias de esta unidad hospitalaria por presentar un cuadro hipoglucémico por clínica y confirmado por laboratorio. La muestra se basa en la cantidad de pacientes atendidos durante el periodo enero 2015 a diciembre 2016, tomando en cuenta el total de reportes de hipoglucemia proporcionados por el Departamento de Estadística de este hospital.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El total de expedientes clínicos encontrados con diagnóstico de hipoglucemia fue de 73 en el periodo comprendido de enero del 2015 a diciembre del 2016, los cuales contaban con un diagnóstico clínico de hipoglucemia confirmado por laboratorio, cumpliendo en su totalidad los criterios de inclusión y exclusión.

6.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes diabéticos tipo 1 y diabéticos tipo 2
- Pacientes diabéticos de ambos géneros
- Pacientes atendidos en el servicio de urgencias adultos
- Pacientes mayores de 16 años
- Pacientes con historia clínica completa
- Pacientes con diagnóstico confirmado de hipoglucemia por laboratorio

6.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes no diabéticos

- Pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional u otros tipos de diabetes que no correspondan a diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2
- Pacientes que en los cuales se descarte el diagnóstico de hipoglucemia
- Pacientes sin diagnóstico confirmado de hipoglucemia por laboratorio
- Pacientes pediátricos
- Pacientes que no cuenten con historia clínica completa

6.6. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Por el tipo de estudio a realizar, no se requieren criterios de eliminación

6.7. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES						
	NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	MEDICIÓN
Variable Dependiente	HIPOGLUCEMIA	Disminución de la cifra de glucosa en sangre por debajo de 70mg/dl en diabéticos y por debajo de 55 mg/ dl en no diabéticos y que se acompañan de síntomas neuroglucopénicos y autonómicos	Aquellos pacientes que ingresen al servicio de urgencias por cuadro compatible con hipoglucemia	Cualitativa	Dicotómica	Si / No
Variables independientes	EDAD	Tiempo en años transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta el momento del estudio	De acuerdo a la edad establecida en el expediente	Cuantitativa	Discreta	años
	GÉNERO	Características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer	De acuerdo al sexo de nacimiento asentado en el expediente	Cualitativa nominal	Dicotómica	Masculino y femenino
	DIAGNÓSTICO DE DIABETES	Enfermedad crónica irreversible del metabolismo en la que se produce un exceso de glucosa en la sangre y la orina.	Definida de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión (CIE-10)	Cualitativa nominal	Dicotómica	Si / No
	TRATAMIENTO CON INSULINA	Hormona que en condiciones normales es producida por los islotes pancreáticos y que es utilizada como terapia de reemplazo hormonal con insulina humana o análogos de insulina	Tratamiento a base de insulina de acción rápida, de acción intermedia y de acción prolongada	Cualitativa	Dicotómica	Si / No

	para pacientes diabéticos tipo 1 y algunos pacientes diabéticos tipo 2				
TRATAMIENTO CON HIPOGLUCEMIAS ORALES	Conjunto heterogéneo de drogas que se caracterizan por producir una disminución de los niveles de glucemia luego de su administración por vía oral	Tratamiento a base de biguanidas, sulfonilureas, glinidas, inhibidores de la α -glucosidasa o de DPP4	Cualitativa	Dicotómica	Si / No
INGESTA DE OTROS FARMACOS	Ingesta de cualquier droga oral no hipoglucemiante que como efecto adverso produjo hipoglucemia y que desencadenó el cuadro clínico	Ingesta de etanol, haloperidol, salicilatos y sulfonamidas	Cualitativa	Dicotómica	Si / No
EPISODIOS PREVIOS DE HIPOGLUCEMIA	Presencia de episodios previos de hipoglucemia en el paciente estudiado	Número de ingresos a urgencia por cuadro de hipoglucemia en el mismo paciente	Cuantitativa	Discontinua	0 – 5
AYUNO PROLONGADO	Es el estado fisiológico causado por una privación voluntaria o involuntaria de la ingesta de alimentos durante un periodo determinado	El ayuno prolongado comienza después de las 24 horas del consumo de alimentos	Cualitativa	Dicotómica	Si / No
COMORBILIDAD	Trastorno que acompaña a una enfermedad primaria. Implica la coexistencia de dos o más patologías médicas no relacionadas	Presencia de cualquier otro tipo de enfermedad además del motivo de ingreso	Cualitativa nominal	Politómica	HAS, ERC, dislipidemia, otros.
HIPOGLUCEMIA CONFIRMADA POR PRUEBA BIOQUIMICA	La ADA define la hipoglucemia en el paciente diabético como la presencia de cuadro clínico sugestivo de hipoglucemia y una determinación de glucosa inferior a 70mg/dl; en pacientes no diabéticos menor de 55 mg/dl.	Toma de glucosa capilar o glicemia central expresada en mg/dl	Cualitativa	Dicotómica	Si / No
SINTOMAS DE HIPOGLUCEMIA	Percepción de síntomas neurogénicos (autonómicos) o neuroglucopénicos por parte del paciente	Ansiedad, temblor, náuseas, palpitaciones, taquicardia, sensación de hambre, mareos, confusión, dificultad para hablar, letargo, pérdida de conciencia, coma.	Cualitativa ordinal	Dicotómica	Si / No
TRATAMIENTO CON DEXTROSA AL 50%	Tratamiento utilizado de primera estancia para corregir la hipoglucemia en pacientes ingresados al servicio de urgencias	Administración de 10 a 25 gr de glucosa	Cualitativa	Dicotómica	Si / No

7. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Elaboración de una base de datos concentradas en Microsoft Excel derivada del expediente clínico, a partir de la cual se obtiene estadística descriptiva para analizar

variables cualitativas y cuantitativas: medidas de tendencia central y de dispersión, media, moda y mediana, porcentajes.

El presente estudio se realizará en el periodo de dos años que comprende de diciembre del 2015 a diciembre de 2016.

8. ASPECTOS ÉTICOS

Todos los procedimientos y metodología se encuentran regidos por la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

8.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Debido a la naturaleza del estudio no se requiere uso de consentimiento informado

9. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

9.1. RECURSOS HUMANOS

Investigador a cargo que realizará la recopilación de la información, construcción de una base de datos en Microsoft Excel y análisis estadístico.

9.2. RECURSOS MATERIALES

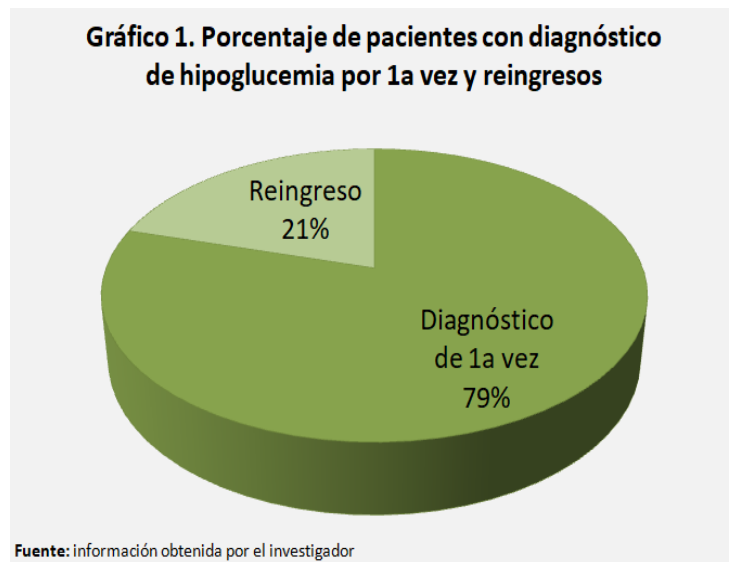
- Expediente clínico completo y legible
- Software estadístico

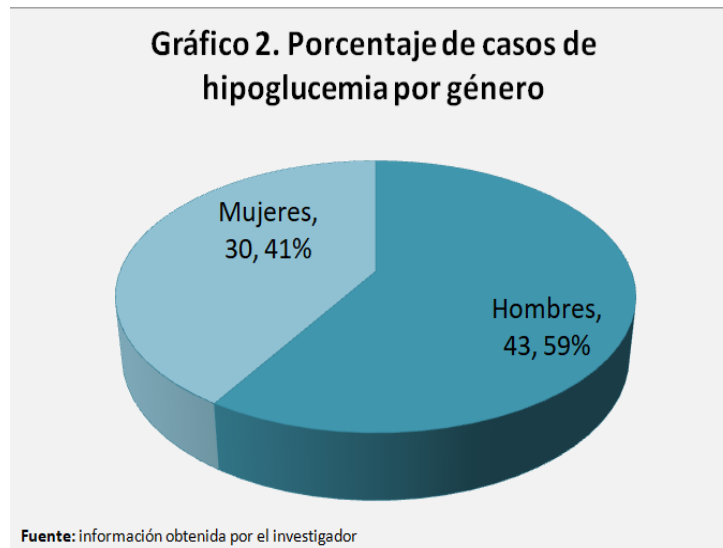
9.3. RECURSOS FINANCIEROS

No se requieren recursos financieros para sustentar esta investigación

10.RESULTADOS

Durante el periodo de estudio ingresaron al servicio de urgencias 73 pacientes diabéticos con el diagnóstico de hipoglucemia que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión del presente estudio. Del total de pacientes, 58 (79.45%) fueron diagnosticados con hipoglucemia por primera vez y 15 (20.55%) fueron reingresos por la misma causa (**Gráfico 1**). El 58.9% está representado por varones y el 41.1% por mujeres (**Gráfico 2**).



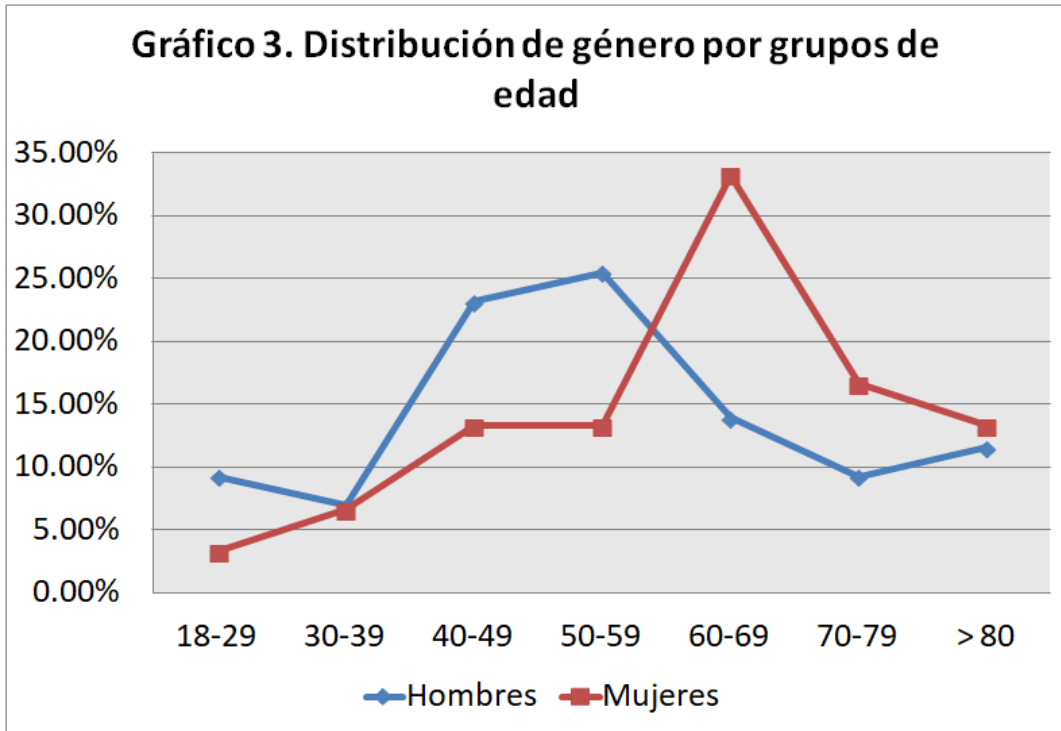


La mediana de edad en los pacientes de estudio fue de 59 años (IQT: 47-70 años), y la media de edad fue 57.8 (DE= 16.6529624). El grupo de edad más frecuentemente afectado fue de 50 a 59 años en hombres y de 60 a 69 años en mujeres. **(Tabla 1, Gráfico 3)**

Tabla 1. Frecuencia de hipoglucemia por género en los diferentes grupos de edad

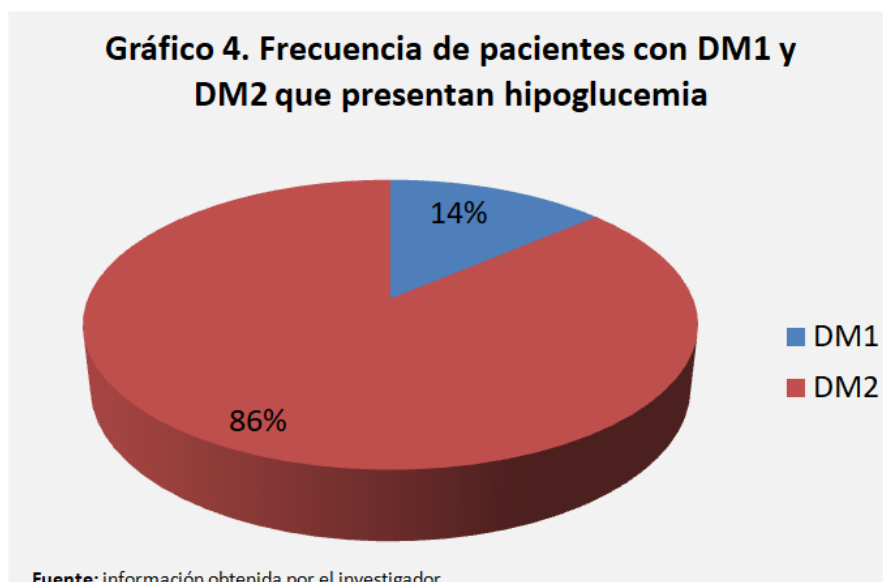
Grupo de edad	Hombre	%	Mujer	%	Total	%
18-29	4	9.30%	1	3.33%	5	6.85%
30-39	3	6.98%	2	6.67%	5	6.85%
40-49	10	23.26%	4	13.33%	14	19.18%
50-59	11	25.58%	4	13.33%	15	20.55%
60-69	6	13.95%	10	33.33%	16	21.92%
70-79	4	9.30%	5	16.67%	9	12.33%
> 80	5	11.63%	4	13.33%	9	12.33%
TOTAL	43	100.00%	30	100.00%	73	100.00%

Fuente: información obtenida por el investigador



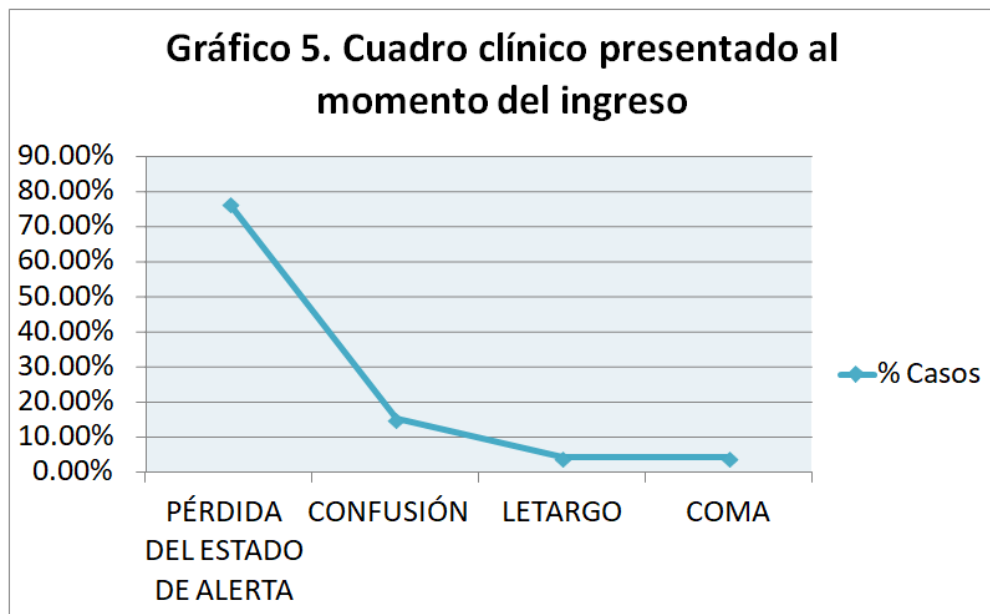
Fuente: información obtenida por el investigador

Del total de pacientes incluidos en el estudio, el 86.3% (n=63) tenía diagnóstico previo de diabetes mellitus 2 y el 13.7% (n=10) el diagnóstico de diabetes mellitus 1. **(Gráfico 4)**



Fuente: información obtenida por el investigador

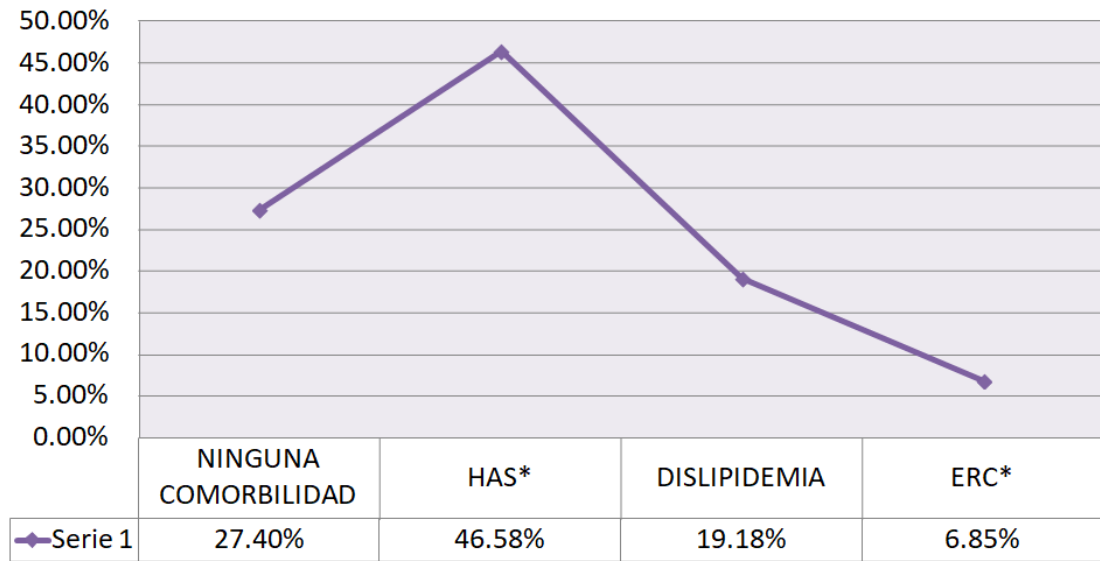
La sintomatología presentada por los pacientes al momento de su ingreso predominó por pérdida del estado de alerta (76.71%, n=56), seguida de estado confusional (15.07%, n=11), letargo (4.11%, n=3) y estado de coma (4.11%, n=3). **(Gráfico 5)**



Fuente: información obtenida por el investigador

En cuanto a las comorbilidades, el 27.4% (n=20) de los pacientes no se identificaron con alguna comorbilidad asentada en el expediente clínico. De los casos restantes, la comorbilidad predominante fue hipertensión arterial sistémica (46.58%, n=34), seguida de dislipidemia (19.18%, n=14) y finalmente enfermedad renal crónica (6.85%, n=5). **(Gráfico 6)**

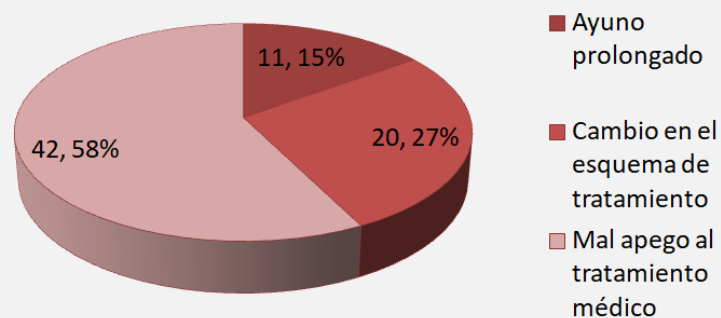
Gráfico 6. Frecuencia de las principales comorbilidades encontradas en pacientes diabeticos con hipoglucemia



*HAS: Hipertensión Arterial Sistémica, ERC: Enfermedad Renal Crónica
Fuente: información obtenida por el investigador

De las principales causas del cuadro hipoglucémico en estos pacientes destacaron en primer lugar el mal apego por parte del paciente al manejo farmacológico establecido (57.53%, n=42), cambios en el esquema de tratamiento (27.4%, n=20) y ayuno prolongado (15.07%, n=11). **(Gráfico 7)**

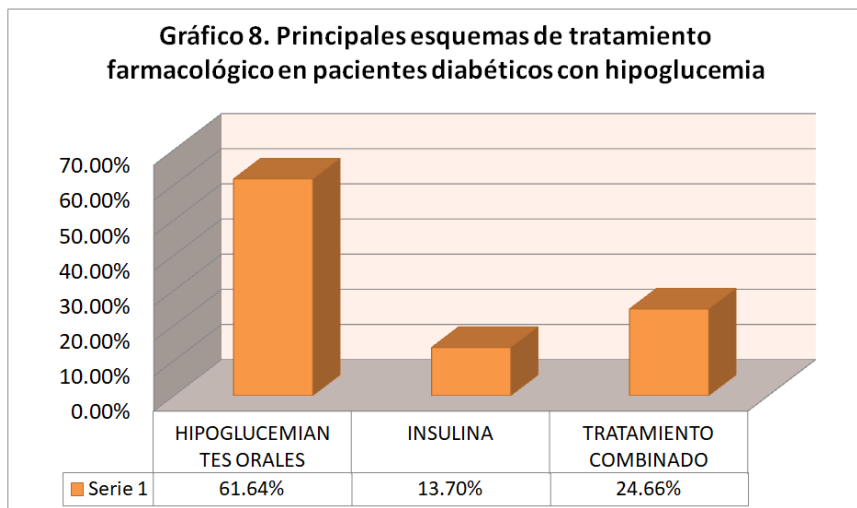
Gráfico 7. Principales factores desencadenantes de hipoglucemia en pacientes diabéticos



Fuente: información obtenida por el investigador

A su ingreso, se confirmó bioquímicamente la glucemia de cada paciente con síntomas de hipoglucemia. El 27.4% fue corroborada por glicemia capilar y en el 72.6% se realizó gasometría arterial para obtener dicho valor de glucemia. La mediana de glucemia de ingreso fue de 33 mg/dl y la moda 30 mg/dl (IQT: 30-35 mg/dl).

El tratamiento farmacológico usado con mayor frecuencia para el control de diabetes fue el uso de hipoglucemiantes orales (61.64%, n=45), seguido de un tratamiento combinado de hipoglucemiantes orales más esquema de insulina (24.66%, n=18) y finalmente esquemas de insulina sin algún otro hipoglucemiante asociado (13.70%, n=10). **(Gráfico 8)**



Fuente: información obtenida por el investigador

De la población de estudio, el 72.6% (n=53) requirió ingreso al servicio de Medicina Interna a causa de sus comorbilidades y el 27.4% (n=20) egresó a su domicilio con cita a la consulta externa, con el cuadro hipoglucémico completamente remitido tras manejo intravenoso con dextrosa al 50% por parte del servicio de urgencias. Cabe mencionar que ninguno de los pacientes del estudio requirió algún otro manejo farmacológico, o medida adicional para la remisión del cuadro hipoglucémico.

En la **tabla 2** se resumen las principales características clínicas de los pacientes diabéticos con hipoglucemia obtenidas en este estudio.

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes diabéticos con hipoglucemia atendidos en el servicio de urgencias			
Características		No.	%
Edad años		59 (47-70 años)*	
Género	Masculino	43	58.9
	Femenino	30	41.1
Tipo de atención	1ª vez	58	79.45
	Reingreso	15	20.55
Diagnóstico previo	DM1**	10	13.7
	DM2**	63	86.3
Sintomatología	Pérdida del estado de alerta	56	76.71
	Confusión	11	15.07
	Letargo	3	4.11
	Coma	3	4.11
Comorbilidades	HAS**	34	46.58
	Ninguna	20	27.4
	Dislipidemia	14	19.18
	ERC**	5	6.85
Factores desencadenantes	Mal apego al tratamiento	42	57.53
	Cambios en esquema de tratamiento	20	27.4
	Ayuno prolongado	11	15.07
Glicemia de ingreso (mg/dL)		33 (30-35 mg/dl)*	
Pautas de tratamiento antidiabético usados por los pacientes	Hipoglucemiantes orales	45	61.64
	Esquemas de insulina	18	24.66
	Tratamiento combinado	10	13.70

*Mediana e intervalo intercuartil
 **DM: Diabetes Mellitus Tipo 1 y Tipo 2. HAS: Hipertensión Arterial Sistémica. ERC: Enfermedad Renal Crónica
 Fuente: información obtenida por el investigador

11. DISCUSIÓN

El Sistema de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria de Diabetes Mellitus (35) reportó que en el 2014 la hipoglucemia ocupó el segundo lugar de ingresos hospitalarios en lo que se refiere a descompensaciones metabólicas de diabetes tipo 2, con una cifra de 1, 177 registros en ese año (5.02% de los ingresos hospitalarios por descompensación aguda). En nuestro universo de trabajo, se encontraron 73 expedientes de pacientes que ingresaron por hipoglucemia en un periodo de tiempo de 2 años.

De acuerdo a este boletín epidemiológico (35), predomina la demanda en el sexo femenino (56.45%) y la razón hombre: mujer para este año fue de 1:1.24. Contrariamente, dentro de nuestro estudio se encontró una frecuencia del 58.9% representado por varones y el 41.1% por mujeres. La razón hombre mujer fue 1:0.6, concluyendo que por cada hombre con hipoglucemia hay 0.6 mujeres con hipoglucemia en nuestra población.

Del total de nuestros pacientes que precisaron atención en el servicio de urgencias, el 86.3% tenía un diagnóstico previo de DM2 y tan solo el 14% de DM1; esto por la mayor prevalencia de diabetes tipo 2 dentro de la población mexicana; sin embargo, el estudio "Herramientas para la Evaluación de la Hipoglucemia" (36) indica que a nivel general, el 90 % de los pacientes con diabetes tipo I ha sufrido algún evento de hipoglucemia, tomando en cuenta la incidencia de hipoglucemia únicamente en pacientes con este tipo de diabetes.

En cuanto al tipo de atención recibida, en nuestro estudio se presentaron con más frecuencia los casos atendidos por primera vez a causa de hipoglucemia, contrastando con los datos nacionales del 2014 en donde el 28.75% de los casos fueron nuevos.

En 2011 se realizó un estudio clínico epidemiológico sobre complicaciones agudas de diabetes mellitus en el servicio de urgencias del Hospital General de Atizapán, Estado de México (37); en el cual se encontró que en cuanto a edad, en los hombres la edad media de presentación de las complicaciones agudas de la diabetes

es de 61.1 años mientras que en las mujeres la media es de 63.4 años. Dentro de los resultados de nuestro estudio, encontramos también hay mayor frecuencia de esta complicación en las personas que se encuentran por arriba de la sexta década de la vida, coincidiendo con que a mayor edad es mayor la incidencia de hipoglucemia, siendo los hombres quienes presentan a más temprana edad hipoglucemia (media=55) que las mujeres (media=62).

En nuestro estudio se identificaron los principales factores desencadenantes de hipoglucemia, permaneciendo en primer lugar la transgresión farmacológica, tanto por mal apego al tratamiento farmacológico como por los cambios en el mismo por parte del personal de salud, ocasionando juntos el 85% de las causas de cuadros hipoglucémicos, sobre un 15% que representa la transgresión dietética o ayuno prolongado; siendo el manejo médico más utilizado en los pacientes diabéticos los hipoglucemiantes orales (lo que concuerda con datos nacionales), seguido de tratamiento combinado (oral más esquema de insulina) y finalmente manejo a base de diferentes esquemas de insulina.

La sintomatología que predominó en nuestros pacientes de estudio fue de tipo neuroglucopénica, caracterizada por pérdida del estado de alerta, confusión, letargo e inclusive coma, identificando así en todos ellos cuadros de hipoglucemia grave, lo que se correlaciona con la glucemia obtenida de 33 mg/dl como mediana de los datos recabados.

Las comorbilidades que se relacionaron más frecuentemente con esta patología fueron en primer lugar hipertensión arterial sistémica, seguido de dislipidemia y enfermedad renal crónica, siendo éstos los datos asentados en el expediente clínico al momento de realizar la historia clínica. Se asevera que el 27.4% de los pacientes no presentó ninguna comorbilidad reconocida o diagnosticada, ya que los datos se basan únicamente en el interrogatorio de la historia clínica a su ingreso al servicio de urgencias.

12. CONCLUSIONES

Conocer las características clínicas - epidemiológicas de la población involucrada nos brindará beneficios en materia de prevención y educación para la salud. Este estudio nos permite principalmente ofertar un enfoque preventivo dirigido de manera especial a aquella población de pacientes diabéticos que tienen más riesgo de presentar complicaciones agudas de diabetes mellitus como la hipoglucemia.

Dichos programas de educación para la salud deben estar enfocados a la población mayormente afectada, hombres y mujeres de la sexta década de la vida, ajustada tanto a su nivel cultural y socioeconómico para dirigirnos a ellos con vocabulario y expresiones acorde a su nivel de manera que se entienda la información que tratamos de brindar. Sabemos que la población principalmente implicada son hombres de la sexta década de la vida con DM2 y dislipidemia o hipertensión como comorbilidades principales, que son manejados farmacológicamente con hipoglucemiantes orales y que presentan un mal apego a su tratamiento médico, condicionando complicaciones agudas. De esta manera, se deben crear estrategias acordes a este tipo de población y anexarlos a los programas de educación en diabetes.

Una opción de intervención, sobre todo en el primer nivel de atención podría ser mediante la realización de sesiones de preguntas y respuestas a las inquietudes del paciente diabético para posteriormente brindar información adecuada sobre su enfermedad, enseñar los factores de riesgo que condicionan las complicaciones agudas y establecer el adecuado régimen de tratamiento, evitando los constantes cambios de esquemas, que puedan confundir a nuestros pacientes y motivándolos a seguir su tratamiento de acuerdo a lo establecido.

El punto importante donde se debe hacer énfasis es en la prevención de las complicaciones (tanto agudas como crónicas) y si ahora sabemos que la trasgresión dietética y farmacológica así como otras comorbilidades, son las principales causas desencadenantes de las complicaciones agudas entonces es necesidad primordial explicar estos conceptos a los pacientes diabéticos. Al final de la sesión el paciente

debe saber que la disciplina dietética y farmacológica son primordiales para evitar la aparición de las complicaciones agudas de la diabetes esperando de esta manera disminuir su incidencia en los servicios de urgencias de los hospitales de segundo nivel.

La escasez de intervenciones eficaces deriva de que hasta ahora no se ha utilizado la evidencia científica disponible en la materia como base para una mejor atención. La prevención y control de la diabetes y sus complicaciones representa un reto para los responsables de la salud pública del país, ya que al igual que otras enfermedades crónicas, es el resultado de estilos de vida no saludables que, sumados a la carga genética, el estrés psicosocial, tabaquismo y consumo excesivo de bebidas alcohólicas; constituyen los principales determinantes que inciden en el desarrollo de la enfermedad. Este enfoque preventivo basado en datos obtenidos de nuestra población ayudará en la prevención de las complicaciones agudas de la diabetes y en el tratamiento oportuno de los episodios de hipoglucemia.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alfaro Martínez JJ, Mora Escudero I, Huguet Moreno I, Gobzalvo Díaz C. Hipoglucemia. *Medicine*. 2012 Jan; XI(18).
2. Brun J, Fedou C. Postprandial reactive hypoglycemia. *Diabet Metab*. 2000 Feb; IV(94).
3. Mezquita Raya P, Reyes García R, Moreno Pérez Ó. Documento de posicionamiento: evaluación y manejo de la hipoglucemia en el paciente con diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr*. 2017 Jan; IX(60).
4. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *The Journal of Clinical and Applied Research and Education*. 2017 Jan; 40(1).
5. Nicolau J, Giménez M, Miró O. Hipoglucemia. *JANO atención urgente*. 2006 Jun; I(627).
6. Domínguez J. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la hipoglucemia. *Endocrinol Nutr*. 2003 Mar; V(14).
7. Philip E, Cryer MD. Mechanisms of Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Diabetes. *N ENGL J MED*. 2013 Jul; IV(369).
8. Briscoe VJ, Stephen ND. Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetes: Physiology, Pathophysiology and Management. *Clinical Diabetes*. 2006 Nov; 24.
9. Shafiee G, Pajouhi M. The importance of hypoglycemia in diabetic patients. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*. 2012 Ago; 11(17).
10. Gómez Huelgas R, Martínez JM, Barba R. Frequency of hypoglycemia and its Impact on Length of Stay, Mortality, and Short-Term Readmission in Patients with Diabetes. *Endocrine Practice*. 2014 Mar; 10(41).
11. Ritz P, Hanaire H. Post bypass hypoglycaemia: a review of current findings. *Diabet Metabol*. 2011 Jan; IV(37).
12. Pineda PB. Hipoglicemia endógena. Estudio y Manejo. *Rev. Med. Clin. Condes*. 2013 Ene; V(24).
13. Murad M, Coto-Yglesias F, Wang A, Shadaee N. Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Abr; III(94).
14. Cryer P, Axelrod L, Grossman A, Heller S, Montori V. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2009 Feb; III(94).
15. Morales J, Schneider D. Hypoglycemia. *The American Journal of Medicine*. 2014 Oct; 07(04).
16. Manzarbeitia Arambarri J, Rodríguez Mañas L. Hipoglucemia en ancianos con diabetes. *Med Clin*. 2012 Sep; 12(139).
17. Parekh TM, Mukaila R, Yu-Li L, Tan A. Hypoglycemia after antimicrobial drug

prescription for older patients using sulfonylureas. *JAMA Intern Med.* 2014 Jan; X(174).

18. Bernard B, Kline G, Service F. Hypoglycaemia following upper gastrointestinal surgery: case report and review of the literature. *BMC Gastroenterol.* 2010 Mar; 10(77).
19. Gama R, Teale J, Marks V. Best practice No 173: clinical and laboratory investigation of adult spontaneous hypoglycaemia. *J Clin Pathol.* 2003 Ago; VI(641).
20. Iglesias González R, Barutell Rubio L, Artola Menéndez S. Resumen de las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) 2014 para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus. *Diabetes Práctica.* 2014 Ene; 1(24).
21. Abdelhafiz A, Rodriguez Mañas L, Morley JE, Sinclair AJ. Hypoglycemia in Older People- A less well recognized risk factor for frailty. *Aging and Disease.* 2015 Apr; 6(2).
22. Hansen TI, Olsen SE, Haferstrom EC, Sand T, Brian F. Cognitive deficits associated with impaired awareness of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2017 Feb; 3(17).
23. Clayton D, Woo V. Hypoglycemia. *Can J Diabetes.* 2013 Mar; 71(69).
24. Castañeda V. Hipoglicemias en el adulto mayor. *Rev Med Int.* 2015 Sept; 19(23).
25. Dehesa López E, Manzanarez Moreno I, Quintero Pérez A. Factores de riesgo asociados con episodios de hipoglucemia grave en pacientes diabéticos. *Med Int Méx.* 2014 Jul; 30(23).
26. Haidar A, Legault L, Dallaire M, Coriati A. Glucosa-responsive insulin and glucagon delivery (dual- hormone artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: a randomized crossover controlled trial. *CMAJ.* 2013 Ene; 10(1503).
27. Pontiroli AE. Intranasal Glucagon: A Promising Approach for Treatment of Severe Hypoglycemia. *Journal of Diabetes Science and Technology.* 2015 Mar; 9(1).
28. Choudhary P, Rickels MR, Senior PA, Maffi P, Keymeulen B. Evidence - Informed Clinical Practice Recommendations for Treatment of Type 1 Diabetes Complicated by Problematic Hypoglycemia. *Diabetes Care.* 2015 Jul; 38(44).
29. McCrimmon R, Sherwin R. Hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2010 May; V(59).
30. Seaquist E, Anderson J, Childs B. Hypoglycemia and diabetes: a report of a work group of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2013 Jul; 7(36).
31. Finfer S, Liu B, Chittock DR, Myburgh JA, McArthur C, Henderson WR. Hypoglycemia and Risk of Death in Critically Ill Patients. *N Engl J Med.* 2012 Jan; 18(1108).
32. Bonds D, Miller M, Bergenstal R, Buse J, Bryington R, Cutler J. The association between severe symptomatic hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: Retrospective analysis from the ACCORD Study. *BMJ.* 2010 Ago; V(8).
33. Group UHS. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: Effects of treatment

modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007 Sep; XX(55).

34. Cryer P, Axelrod L, Grossman A, Heller S, Montori V, Seaquist E. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Mar; XXI(94).
35. Epidemiología DGd. Boletín Epidemiológico 2014 Diabetes Mellitus Tipo 2. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. 2014 Jun.
36. Castro Sansores C, Cimé Aké O, Pérez Herrera S, González Losa M. Características clínico epidemiológicas de las complicaciones agudas de la diabetes mellitus. *Med Int Mex*. 2005 Feb; 21(222).
37. Domínguez Ruiz M, Calderón Márquez MA, Matías Armas R. Características clínico epidemiológicas de las complicaciones agudas de la diabetes en el servicio de urgencias del Hospital General de Atizapán. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. 2013 Marzo; 56(2).

14. ANEXOS

Instrumento para la recolección de la información a partir de los expedientes clínicos

Hoja de recolección de la información para la tesis: "PERFIL CLÍNICO DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS CON DIAGNÓSTICO DE HIPOGLUCEMIA ATENDIDOS EN UN SERVICIO DE URGENCIAS"	
<i>Marque los campos requeridos con una X o escriba la información solicitada</i>	
No. De Folio _____	No. De Expediente _____
Edad	años
Sexo	Masculino _____ Femenino _____
Tipo de ingreso	1 ^a vez _____ Reingreso _____
Diagnóstico previo	DM1 _____ DM2 _____
Tratamiento de base	Hipoglucemiantes orales _____ Insulina _____ Combinado _____
Glicemia de ingreso	mg/dl, tira reactiva _____, GASA _____
Comorbilidades	
Factores desencadenantes	
Síntomas a su ingreso	
Tratamiento requerido	