



Hipoglucemia grave en pacientes con diabetes mellitus 2 y azoados normales

Casanova-Cardiel LJ¹, Montero-Benavides MO², Yarza-Fernández J³, Legarreta-Holguín J⁴, Flores-Rosillo MA⁵

Resumen

ANTECEDENTES: la hipoglucemia grave es causa frecuente de hospitalización en México.

OBJETIVO: identificar las características clínicas y de laboratorio asociadas con hipoglucemia grave en pacientes consecutivos con hipoglucemia grave y azoados normales.

PACIENTES Y MÉTODO: estudio prospectivo en el que del 11 agosto de 2011 al 31 mayo de 2013 se incluyeron pacientes con hipoglucemia grave y creatinina normal. Se registró edad, sexo, tiempo de evolución de la diabetes mellitus, tratamiento antidiabético, comorbilidades y depuración de creatinina en orina de 24 horas.

RESULTADOS: ingresaron 234 pacientes con hipoglucemia grave, 21 (9%) tenían creatinina normal: 13 mujeres (62%) y 8 (38%) hombres, con edad promedio de 64.76 años (límites: 42-84); 13 (62%) eran mayores de 60 años; 15 (71%) tenían más de 5 años con diabetes mellitus 2 (promedio de evolución de 9.2 años); 15 recibían glibenclamida (71%), 4 en combinación con insulina (19%) y 8 con metformina (38%); 2 recibían rosiglitazona más insulina. Cuatro no tenían comorbilidades (19%); 14 tenían hipertensión arterial (71%) y 3 neoplasia (adenocarcinoma, carcinoma gástrico y carcinoma esofágico); 11 (52%) ingresaron con pérdida del estado de alerta; 5 con desorientación (24%), 4 con trastornos de conducta (19%), uno con dislalia (5%); 15 de 21 (71%) tenían grado avanzado de deterioro renal, a pesar de tener azoados normales.

CONCLUSIONES: es importante determinar la depuración de creatinina en todos los niveles de atención, única guía para prescribir tratamientos seguros de acuerdo con la función renal. La glibenclamida debe prescribirse con cautela en adultos mayores, con más de 10 años de evolución de la diabetes mellitus 2 y evitarse en los sujetos con insuficiencia renal crónica documentada.

PALABRAS CLAVE: hipoglucemia, diabetes mellitus 2, hipoglucemiantes, insuficiencia renal crónica.

¹ Profesor-Investigador, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez.

² Médico cirujano.

Hospital General de Ciudad Juárez, Chihuahua.

³ Residente de Cirugía Pediátrica, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

⁴ Residente de Geriátrica, Hospital Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí, SLP.

⁵ Residente de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.

Recibido: 24 de abril 2017

Aceptado: julio 2017

Correspondencia

Dr. Luis Javier Casanova Cardiel
hinfecto@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Casanova-Cardiel LJ, Montero-Benavides MO, Yarza-Fernández J, Legarreta-Holguín J, Flores-Rosillo MA. Hipoglucemia grave en pacientes con diabetes mellitus 2 y azoados normales. Med Int Méx. 2017 nov;33(6):739-745.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i6.1422>

Med Int Méx. 2017 November;33(6):739-745.

Severe hypoglycemia in patients with diabetes mellitus type 2 and normal creatinine serum values.

Casanova-Cardiel LJ¹, Montero-Benavides MO², Yarza-Fernández J³, Legarreta-Holguín J⁴, Flores-Rosillo MA⁵

Abstract

BACKGROUND: Severe hypoglycemia is a frequent cause of hospitalization in Mexico.

OBJECTIVE: To identify the clinical and laboratory characteristics associated to severe hypoglycemia in consecutive patients with severe hypoglycemia and normal creatinine serum values.

PATIENTS AND METHOD: A prospective study was done from August 11, 2011 to May 31, 2013, including patients with severe hypoglycemia and normal creatinine serum values. Age, sex, time of evolution of diabetes mellitus 2, antidiabetic treatment, comorbidities and 24-hour urine creatinine clearance were recorded.

RESULTS: From 234 patients with severe hypoglycemia admitted, 21 (9%) had normal creatinine: 13 women (62%) and 8 (38%) men, with a mean age of 64.76 years (range: 42-84); 13 (62%) were older than 60 years; 15 (71%) had more than 5 years with DM2 (mean evolution of 9.2 years); 15 received glibenclamide (71%), 4 in combination with insulin (19%) and 8 with metformin (38%). Two received rosiglitazone plus insulin. Four patients had not comorbidities (19%); 16 had arterial hypertension (71%) and 3, neoplasms (adenocarcinoma, gastric carcinoma and esophageal carcinoma). Eleven patients (52%) were admitted with syncope, 5 with disorientation (24%), 4 with conduct disorders (19%) and one with dyslalia (5%); 15 of 21 patients (71%) had advanced degrees of renal impairment, despite normal creatinine serum values.

CONCLUSIONS: It is important to perform creatinine clearance at all levels of care, the only guide for safe treatments according to kidney function. Glibenclamide should be cautiously prescribed in older adults with a history of more than 10 years of diabetes mellitus 2 and should be avoided in those with documented chronic renal failure.

KEYWORDS: hypoglycemia; diabetes mellitus 2; oral antidiabetic drugs; chronic kidney failure

¹ Profesor-Investigador, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez.

² Médico cirujano.

Hospital General de Ciudad Juárez, Chihuahua.

³ Residente de Cirugía Pediátrica, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

⁴ Residente de Geriátrica, Hospital Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí, SLP.

⁵ Residente de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.

Correspondence

Dr. Luis Javier Casanova Cardiel
hinfecto@hotmail.com

ANTECEDENTES

La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en México es de alrededor de 9.1%;¹ en los de-

rechobientes del IMSS vivir en la zona Norte (Baja California, Baja California Sur, Coahuila, Chihuahua, Durango, Nuevo León, Sonora, Tamaulipas) se ha considerado factor de riesgo



de diabetes mellitus tipo 2.² Esta prevalencia la coloca como una de las causas más frecuentes de consulta y hospitalización en cualquier servicio de salud. La hospitalización por hipoglucemias en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no se ha documentado de manera amplia en este país.

La información que hay en México acerca de hipoglucemia en diabetes mellitus tipo 2 es escasa, una de ellas, que se publicó en la agencia de noticias Notimex, señala que en un periodo de dos meses (último bimestre de 2009) se atendieron 85 casos de hipoglucemia en un solo turno del servicio de Urgencias del Hospital General Regional (HGR) núm. 46 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en Guadalajara; no anotan el universo de los pacientes atendidos ni las causas de hipoglucemia, sólo destaca que el ayuno prolongado y la hipertensión eran frecuentes acompañantes de la hipoglucemia. Derivado también de esta serie de pacientes los signos acompañantes más frecuentes fueron palidez en 99%, diaforesis en 68%, afasia en 45%, desorientación en 29%, parestesias en 26% y ansiedad en 23.5%. El 19% llegó en coma y 12% en estupor.³ En otra publicación, que abarcó un periodo de seis meses, Membreño informó que 8 de 147 (5%) pacientes hospitalizados con diabetes mellitus tipo 2 en el Hospital General Regional núm. 20 del IMSS tuvieron hipoglucemia, sin señalar las causas ni las características clínico-epidemiológicas de los pacientes.⁴ En el *Boletín Epidemiológico Diabetes Mellitus Tipo 2 Primer Trimestre 2013*, de 5020 hospitalizaciones por esta enfermedad, 326 (6.5%) correspondieron a hipoglucemia, sólo después de necrobiosis, estado hiperosmolar y cetoacidosis.⁵

En el Hospital General Regional núm. 66 (HGR 66) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), durante el periodo comprendido de enero de 2009 a agosto de 2011 egresaron 547 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus

tipo 2, 221 (40%) del sexo masculino y 326 (60%) del sexo femenino. En ese mismo periodo, egresaron 125 pacientes con diagnóstico de hipoglucemia remitida, lo que representó 23% de los 547 egresos. De los 125 casos de hipoglucemia, 51 (41%) correspondieron a pacientes mayores de 70 años; 88 (70%) a mayores de 60 años y 111 (89%) fueron mayores de 50 años, lo que pone de manifiesto que es un problema de pacientes adultos mayores.⁶

El objetivo de este estudio fue identificar las características clínicas y de laboratorio asociadas con hipoglucemia grave en pacientes consecutivos con hipoglucemia grave y azoados normales.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio prospectivo en el que se incluyeron pacientes diabéticos tipo 2 consecutivos que ingresaron al servicio de Medicina Interna del Hospital Regional núm. 66 del IMSS con diagnóstico de hipoglucemia grave sin diagnóstico previo de nefropatía y con azoados normales (creatinina sérica menor de 1.2 mg/dL) durante el periodo comprendido del 11 de agosto de 2011 al 31 de mayo de 2013. Para el diagnóstico de hipoglucemia grave se tomaron los criterios de la Asociación Americana de Diabetes,⁷ que consideran hipoglucemia grave cuando la concentración de glucosa es menor de 70 mg/dL y que sea necesaria la ayuda de alguna persona para que el paciente reciba atención médica. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico establecido de insuficiencia renal crónica y los sujetos cuyas concentraciones de creatinina sérica fueran mayores de 1.2 mg/dL. Se realizó historia clínica completa, con insistencia en el tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2, tratamiento hipoglucemiante prescrito, comorbilidades y síntomas acompañantes al episodio de hipoglucemia. Se realizó depuración de creatinina en orina de 24 horas, para estadificar el grado de función renal según la clasificación

de KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*).⁸

RESULTADOS

El Hospital General Regional núm. 66 atiende pacientes derivados de tres clínicas de medicina familiar, mismas que atendían, durante el periodo de estudio, 39,395 diabéticos tipo 2; en ese lapso ingresaron 234 pacientes con hipoglucemia grave, que representaron 0.6% del total de diabéticos tipo 2 o incidencia acumulada de 3.29 casos por 1000 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 por año. Del total de pacientes con hipoglucemia, sólo 21 (9%) tuvieron concentraciones normales de creatinina sérica y no se consideraba que padecieran insuficiencia renal (**Figura 1**). De los 21 pacientes, 13 correspondieron al sexo femenino (62%). El promedio de edad fue de 64.76 años, con extremos de 42 a 84 años. Por grupos de edad, 4 (19%) tenían entre 40 y 50 años, 4 (19%) entre 50 y 60 años, 6

(29%) entre 60 y 70 años y 7 (33%) eran mayores de 70 años (**Figura 2**).

Por tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2, 6 (29%) pacientes tenían menos de 5 años, 8 (38%) entre 5 y 10 años y 7 (33%) más de 10 años (**Figura 3**). El promedio de evolución de la diabetes mellitus tipo 2 fue de 9.6 años, con límites de 1 a 20 años. Del total de pacientes, 3 recibían sólo insulina (14%), 7 recibían insulina más hipoglucemiante oral (33%) y 11 recibían sólo hipoglucemiantes orales (53%). Dos pacientes que recibían rosiglitazona lo hacían en combinación con insulina; 15 pacientes recibían glibenclamida (71%), de los que 4 también recibían insulina (19%) y 8 en combinación con metformina (38%). Cuatro pacientes no tenían comorbilidades (19%); 15 tenían hipertensión arterial como comorbilidad (71%) y tres pacientes padecían neoplasia (un adenocarcinoma, un carcinoma gástrico y un carcinoma esofágico). Once pacientes (52%) ingresaron a urgencias

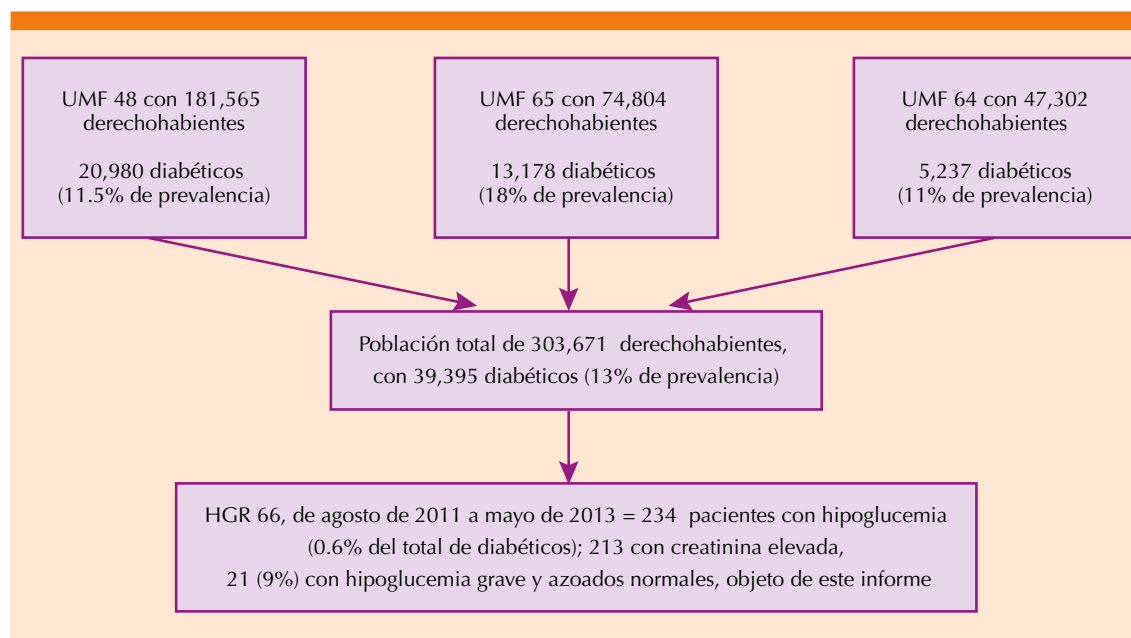


Figura 1. Procedencia de los pacientes con hipoglucemia y azoados normales atendidos en el Hospital General Regional núm. 66.

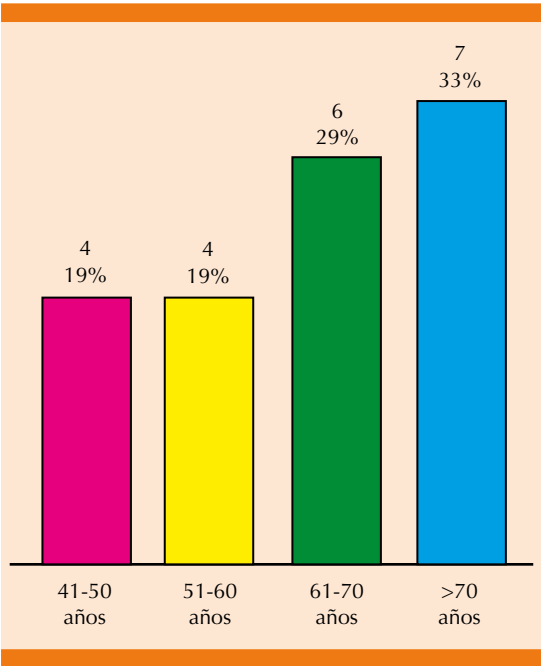


Figura 2. Distribución por grupos de edad de los pacientes.

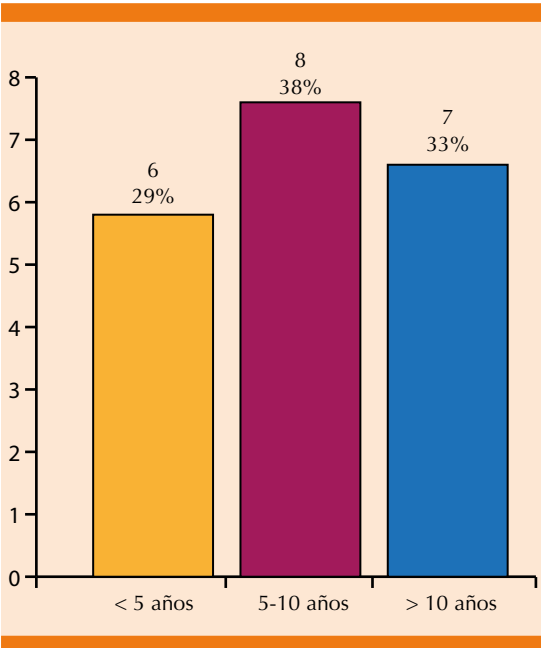


Figura 3. Tiempo de evolución de la diabetes mellitus.

con pérdida del estado de alerta, cinco con desorientación (24%), cuatro con trastornos de la conducta (19%) y uno con dislalia (5%). El **Cuadro 1** muestra la categoría KDIGO en los 21 pacientes según el resultado de depuración de creatinina en orina de 24 horas, donde se evidencia que 15 de 21 (71%) pacientes tenían un grado avanzado de deterioro en la función renal a pesar de azoados normales.

DISCUSIÓN

Las observaciones empíricas que compartimos de los casos de hipoglucemia grave en pacientes

Cuadro 1. Resultado de depuración de creatinina y categoría KDIGO en 21 pacientes con hipoglucemia grave y creatinina normal

Paciente	Resultado de depuración de creatinina (mL/min)	Estadio según la categoría KDIGO
1	77.2	2
2	35.6	3b
3	22.2	4
4	26.2	4
5	33.6	3b
6	38.85	3b
7	50.22	3a
8	42.31	3b
9	24.5	4
10	139.38	1
11	41.7	3b
12	103.8	1
13	39.2	3b
14	108.0	1
15	52.4	3a
16	40.94	3b
17	80.4	2
18	17.35	4
19	74.16	2
20	56.01	3a
21	36.74	3b

diabéticos con azoados normales atendidos en el Hospital General Regional núm. 66 permiten concluir que la mayor parte de ellos se deben a que continúan con glibenclamida como tratamiento, cuando ya padecen insuficiencia renal crónica, lo que los coloca en grave riesgo de hipoglucemia, como se señala desde la modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994, *Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus en la atención primaria*⁹ y en la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010 *Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus*, publicada el 23 de noviembre de 2010 en el Diario Oficial de la Federación.¹⁰ Por tanto, es recomendable insistir que en los pacientes mayores de 50 años y con más de 10 años de padecer diabetes mellitus tipo 2 se considere a la insulina el tratamiento de elección, con dosis basada de acuerdo con el grado de funcionamiento renal, por lo que resulta imprescindible realizar estudio de depuración de creatinina en orina de 24 horas en todos los pacientes diabéticos tipo 2 desde el primer nivel de atención, como bien recomienda la *Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico, metas de control ambulatorio y referencia oportuna de prediabetes y diabetes mellitus tipo 2 en adultos en el primer nivel de atención*¹¹ y no queda bien asentado en la guía de práctica clínica del IMSS ni en la de CENETEC, que recomiendan la estimación de la función renal por medio de la inexacta fórmula de Cockcroft-Gault.^{12,13} La *Guía para adultos mayores vulnerables* no anota la obligatoriedad de determinar la depuración de creatinina en orina de 24 horas, pero señala muy bien el riesgo de padecer hipoglucemia con sulfonilureas en el grupo de adultos mayores;¹⁴ esta guía también señala que la hipoglucemia es un problema sumamente prevalente, poco reconocido y de consecuencias graves. Las sulfonilureas deben evitarse como tratamiento en este tipo de pacientes, porque con funciones renales alteradas los riesgos de que ocurra hipo-

glucemia son muy altos. El detrimento que estos eventos de hipoglucemia tienen en la calidad de vida ya se ha demostrado,¹⁵⁻¹⁷ además de que los eventos de hipoglucemia son un claro factor asociado con la aparición de demencias o deterioro en la cognición de los pacientes.¹⁸⁻²¹ También está documentado el incremento en los costos de atención,^{22,23} porque los cuadros de hipoglucemia son motivo frecuente de atención en urgencias y de hospitalización, de eventos que podrían haberse evitado. En teoría, todos los casos de hipoglucemia son evitables, por lo que hay que llevar a cabo estrategias que disminuyan la hipoglucemia como causa de hospitalización.

La información aquí presentada se ha compartido con cada médico familiar de las unidades de Medicina Familiar 48, 64 y 65 del IMSS con el fin de que determinen qué pacientes tienen riesgo de hipoglucemia para que inmediatamente se suspenda glibenclamida y se realicen los exámenes correspondientes para determinar el grado de nefropatía y las diversas opciones de tratamiento diferentes de glibenclamida. Se espera que esta intervención reduzca la tasa de atenciones y hospitalizaciones por hipoglucemia en el Hospital General Regional núm. 66 porque, se reitera, la prevención es potencial.

Contar con depuración de creatinina hace más personalizada la decisión de cuál tratamiento elegir, lo que seguramente dará más calidad de atención que seguir a ciegas las llamadas metas, en ocasiones mucho más peligrosas que un descontrol tolerable.

REFERENCIAS

1. Hernández-Ávila M, Gutiérrez JP, Reynoso-Noverón N. Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. *Salud Pública Méx* 2013;55:S129-36.
2. Vázquez-Martínez JL, Gómez-Dantés H, Fernández-Cantón S. Diabetes mellitus 2 en población adulta del IMSS. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2000. *Rev Med IMSS* 2006;44:13-26.



3. Notimex, Agencia de Noticias del Estado Mexicano. Señalan riesgos de hipoglucemia. <http://noticias.prodigy.msn.com/nacional/articulo.aspx?cp-documentid=24315898>
4. Membreño MJP, Zonana NA. Hospitalización de pacientes con diabetes mellitus. Causas, complicaciones y mortalidad. *Rev Med IMSS* 2005;43(2):97-101.
5. Dirección General de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Diabetes Mellitus Tipo 2 Primer Trimestre 2013. Sistema de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria de Diabetes Mellitus tipo 2. Secretaría de Salud: 13 (disponible http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/bol_diabetes/dm2_bol1_2013.pdf)
6. Sistema de Información Médico Operativo (SIMO) HGR No. 66, IMSS.
7. American Diabetes Association. Committee Reports and Consensus Statements. Workgroup on hypoglycemia: defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report of the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2005;28:1245-49.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Kidney Chronic Disease. *Kidney Inter* 2013;3(Suppl):1-150.
9. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus en la atención primaria para quedar como Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes (referencia de NOM 1994 <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/m015ssa24.html>).
10. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. (disponible http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5168074&fecha=23/11/2010).
11. Diagnóstico, metas de control ambulatorio y referencia oportuna de prediabetes y diabetes mellitus tipo 2 en adultos en el primer nivel de atención. México: Secretaría de Salud; 21/Marzo/2013. (disponible http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/093_GPC_DiabetesMellitus2/SSA_093_08_EyR.pdf).
12. Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2009 (disponible http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/000GER_DiabetesMellitus.pdf).
13. Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el primer nivel de Atención. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 08/07/2014 (disponible http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/718_GPC_Tratamiento_de_diabetes_mellitus_tipo_2_/718GER.pdf).
14. Diagnóstico y Tratamiento de Diabetes Mellitus en el Adulto Mayor Vulnerable. México: Secretaría de Salud; 2013. (disponible http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/imss_657_13_dxytxdedmenadultovulnerable/imss_657_13_dxt_txde_dm_en_adultovulnerable.pdf).
15. Brown HMS, Abdelhafiz A. Hypoglycemia, intensive glycaemic control and diabetes care in care home residents with Type 2 diabetes. *Aging Health* 2010;6:31-40.
16. Vexiau P, Mavros P, Krishnarajah G, Lyu R, Yin D. Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2008;10 (Suppl 1):16-24.
17. Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24:87-92.
18. Xu WL, Qiu CX, Wahlin A, Winblad B, Fratiglioni N. Diabetes mellitus and the risk of dementia in the Kungsholmen project: A 6-year follow-up study. *Neurology* 2004;63:1181-6.
19. Fei M, Ping ZY, Juan MR, Ning LN, Lin G. Risk factor for dementia with type 2 diabetes mellitus among elderly people in China. *Age Ageing* 2013;42:398-400.
20. Cheng C, Lin CH, Tsai YW, Tsai CJ, Chou PH, Lan TH. Type 2 diabetes and antidiabetic medications in relation to dementia diagnosis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69:1299-305.
21. Haroon NN, Austin PC, Shah BR, Wu J, Gill SS, Booth GL. Risk of dementia in Senior with newly diagnosed diabetes: A population-based study. *Diabetes Care* 2015;38:1868-75.
22. Foos V, Varol N, Curtis BH, Boye KS, Grant D, Palmer JL, et al. Economic impact of severe and non-severe hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes in the United States. *J Med Econ* 2015;18:420-32.
23. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Incidence and cost of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2002;25:2109.