



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**TESIS PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

TEMA:

**“FACTORES DE RIESGO DE HIPOGLICEMIA SEVERA EN
PACIENTES DIABÉTICOS CON ATENCIÓN DE EMERGENCIA
EN EL HOSPITAL DEL IESS-MILAGRO”**

AUTOR:

Dr. Leonel Stalin Moreno Ponce

DIRECTOR:

Dr. Luis González Zambrano

GUAYAQUIL - ECUADOR

2014



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

Certificamos que el trabajo “**Factores de riesgo de hipoglicemia severa en pacientes diabéticos con atención de emergencia en el hospital del IESS-Milagro**” fue realizado en su totalidad por el **Dr. Leonel Stalin Moreno Ponce** como requerimiento parcial para la obtención del Título de **Especialista en Medicina Interna**.

Guayaquil, a los 26 días del mes de Enero de 2015.

DIRECTOR DE LA TESIS:

Dr. Luis González Zambrano

DIRECTOR DEL PROGRAMA:

Dr. Stenio Cevallos Espinar

REVISOR:

Dr. Javier Landívar Varas



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE GRADUADOS
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, Leonel Stalin Moreno Ponce

DECLARO QUE:

El Trabajo de Tesis “**Factores de riesgo de hipoglicemia severa en pacientes diabéticos con atención de emergencia en el hospital del IESS-Milagro**”, previo a la obtención del Título de **Especialista en Medicina Interna**, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el Texto del trabajo, y cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del Trabajo de Tesis mencionado.

Guayaquil, a los 30 días del mes de Enero de 2015.

EL AUTOR:

DR. LEONEL STALIN MORENO PONCE



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE GRADUADOS
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**

AUTORIZACIÓN

Yo, Leonel Stalin Moreno Ponce

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, la publicación en la biblioteca de la institución del trabajo de tesis de Especialización titulado: **“Factores de riesgo de hipoglicemia severa en pacientes diabéticos con atención de emergencia en el hospital del IESS-Milagro”**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 30 días del mes de Enero de 2015

EL AUTOR

DR. LEONEL STALIN MORENO PONCE

Dedicatoria

Al Ser Supremo, por haberme dado la maravillosa oportunidad de existir, por ser esa fuerza invisible que nos guía e impulsa a ser mejores.

A Paola, mi amada esposa, por su apoyo incondicional, por ayudarme a renovar las fuerzas cuando sentía que me debilitaba, por acompañarme infatigablemente y con entusiasmo por este largo camino de ilusiones e idealismos.

A mis queridos hijos, Leonel Andrés, Marcela Stefania y Fidel Darío, por darme el tiempo necesario para lograr este objetivo, que estoy seguro los estimulará para que mañana sean mejores que yo.

A mis queridos padres, Leonardo y Teresa, quienes con su amor, sacrificio y ejemplo han hecho de mí un hombre de bien.

A mi tía Blanca, quien es gran responsable de lo que soy, quien con su aprecio, apoyo y completo desinterés ha contribuido y sigue contribuyendo en el éxito de mis emprendimientos.

A mis queridos, estimados y recordados Maestros de postgrado quienes con capacidad y conocimientos iluminan el sendero que conduce al éxito, quienes con sabiduría hacen práctico lo aparentemente difícil.

Agradecimiento

A quienes han contribuido denodadamente al desarrollo de este trabajo
con todos sus aportes grandes o pequeños.

Resumen

Antecedentes: Los eventos de hipoglicemia severa en pacientes con diabetes que son atendidos en el hospital del IESS – Milagro son frecuentes, y en este sentido se hace imprescindible establecer los factores que incrementan el riesgo de desarrollar este tipo de eventos en pacientes diabéticos con atención de emergencia del hospital IESS-Milagro, de manera tal que se puedan realizar intervenciones para disminuir dichos eventos. **Metodología:** Se realizó un estudio caso-control en el que se incluyeron de manera aleatoria 55 pacientes diabéticos que experimentaron hipoglicemia y 55 pacientes que no la presentaron. Para la descripción de las variables se emplearon frecuencias simples, porcentajes, promedios y desviación estándar. Para la comparación de prevalencias se empleó la prueba de Chi² considerándose significativos valores de $P < 0.01$. Para el análisis de Riesgo se estimó la razón de exceso (OR). **Resultados:** Los factores que se asociaron significativamente al desarrollo de hipoglicemia fueron la falta de ingesta regular de alimentos (OR 26.2703; IC 95% 3,3 – 205,4; $P < 0.00001$), el antecedente de un evento de hipoglicemia (OR 24.1589; IC 95% 3.0819 – 189.3679; $P < 0.00003$) y duración de la enfermedad ($16,76 \pm 7.5$ vs $9,87 \pm 5.03$; $P < 0.003$). **Conclusión:** Hemos identificado factores críticos relacionados con el desarrollo de hipoglicemia severa entre pacientes diabéticos, y es necesario que se efectúen intervenciones específicas en pacientes con estos factores de modo que disminuya el número de eventos atendidos en la Emergencia del hospital.

Palabras Clave: HIPOGLICEMIA. DIABETES. PRONÓSTICO.

Abstract

Background: The events of severe hypoglycemia in patients with diabetes that are treated in IESS-Milagro Hospital are frequent, and in this sense the factors that increase the risk of severe hypoglycemia in diabetic patients is essential to establish hospital emergency care so that interventions can be made to reduce these events. **Methodology:** A case-control study in which 55 randomly included diabetic patients experiencing hypoglycemia and 55 patients who did not present is performed. For a description of the variables simple frequencies, percentages, means and standard deviations were used. For comparison of prevalence Chi2 test was employed considered significant at $P < 0.01$. To analyze the Risk the reason for excess (OR) was estimated. **Results:** The factors that were significantly associated to the development of hypoglycemia were lack of regular food intake (OR 26.2703, 95% CI 3.3 to 205.4, $P < 0.00001$), history of an event of hypoglycemia (OR 24.1589 95% CI 3.0819 - 189.3679, $P 0.00003$), and disease duration (16.76 ± 7.5 vs 9.87 ± 5.03 ; $P 0.003$). **Conclusions:** We have identified critical factors related to the development of severe hypoglycemia among diabetic patients, and interventions need to be made to try to initiate specific interventions in patients with these factors so as to reduce the number of events seen in hospital Emergency.

Keywords: **HYPOGLYCEMIA.** **DIABETES.** **PROGNOSIS**

ÍNDICE DE CONTENIDOS

CERTIFICADO DEL TRIBUNAL DE LA ESCUELA DE GRADUADOS	II
DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD	III
AUTORIZACIÓN	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
DEDICATORIA.....	III
AGRADECIMIENTO	V
RESUMEN	VI
ABSTRACT	VII
ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	VIII
ÍNDICE DE TABLAS	X
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	XI
ÍNDICE DE ANEXOS	XII
1 INTRODUCCIÓN.....	1
2 EL PROBLEMA	4
2.1 IDENTIFICACIÓN, VALORACIÓN Y PLANTEAMIENTO	4
2.2 FORMULACIÓN.....	4
3 OBJETIVOS	5
3.1 GENERAL	5
3.2 ESPECÍFICOS	5
4 MARCO REFERENCIAL.....	6
4.1 MARCO TEÓRICO	6
4.1.1 Hipoglucemia.....	6
Definición	6
Incidencia	6
Mecanismos contrarreguladores frente a hipoglicemia	7
Síntomas y consecuencias de la hipoglucemia	9
Factores de riesgo de hipoglucemia.....	10
Hipoglucemia y poblaciones especiales.....	10
Tratamiento de la hipoglucemia	11
4.1.2 Medición de la Glucosa y metas de la terapia.....	12
5 FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS	144
6 MÉTODO	155
6.1 JUSTIFICACIÓN DE LA ELECCIÓN DEL MÉTODO.....	155

6.2 VARIABLES	155
6.2.1 Operacionalización de variables	155
6.3 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	177
6.3.1 Criterios y procedimientos de selección de la muestra o participantes del estudio.....	177
6.3.2 Recolección de información	188
Procedimiento	188
Instrumentos de recolección de información	188
Método de recolección de información.....	199
6.3.3 Técnicas de análisis de la información.....	20
7 PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS	221
8 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	288
9 CONCLUSIONES.....	32
10 VALORACION CRÍTICA DE LA INFORMACIÓN.....	333

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 6-1: MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES..... 15

TABLA 6-2: MATRIZ DE TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN 19

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 7-1: DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS SEGÚN DESARROLLO DE HIPOGLUCEMIA Y SEXO	221
GRÁFICO 7-2: DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS SEGÚN DESARROLLO DE HIPOGLUCEMIA Y EDAD	221
GRÁFICO 7-3: DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS SEGÚN DESARROLLO DE HIPOGLUCEMIA Y RAZA.....	22
GRÁFICO 7-4: DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS SEGÚN DESARROLLO DE HIPOGLUCEMIA Y TIPO DE TRATAMIENTO ANTIDIABÉTICO.....	22
GRÁFICO 7-5: DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS SEGÚN DESARROLLO DE HIPOGLUCEMIA Y USO INCORRECTO DE DOSIS	233
GRÁFICO 7-6: DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS SEGÚN DESARROLLO DE HIPOGLUCEMIA Y USO INCORRECTO DE POSOLOGÍA	233
GRÁFICO 7-7: DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS SEGÚN DESARROLLO DE HIPOGLUCEMIA Y REALIZACIÓN DE EJERCICIO FÍSICO	244
GRÁFICO 7-8: DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS SEGÚN DESARROLLO DE HIPOGLUCEMIA E INGESTA IRREGULAR DE ALIMENTOS.....	244
GRÁFICO 7-9: DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS SEGÚN DESARROLLO DE HIPOGLUCEMIA Y ANTECEDENTES DE HIPOGLICEMIA.....	255
GRÁFICO 7-10: DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS SEGÚN DESARROLLO DE HIPOGLUCEMIA Y USO DE OTROS FÁRMACOS	255
GRÁFICO 7-11: DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS SEGÚN DESARROLLO DE HIPOGLUCEMIA Y ANTECEDENTES DE COMORBILIDAD	266
GRÁFICO 7-12: DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS SEGÚN DESARROLLO DE HIPOGLUCEMIA Y USO DE ALCOHOL.....	266
GRÁFICO 7-13: DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS SEGÚN DESARROLLO DE HIPOGLUCEMIA Y TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD	277

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	39
ANEXO 2: BASE DE DATOS	40-44

1 INTRODUCCIÓN

La reducción de la glucosa en sangre es un objetivo importante del tratamiento en pacientes con diabetes, ya que se ha demostrado disminuye el riesgo de complicaciones. Sin embargo, un riesgo potencial del tratamiento con medicamentos que disminuyen la glucosa es la hipoglucemia.

La hipoglucemia iatrogénica: 1) causa una recurrente morbilidad en pacientes diabéticos, siendo algunas veces fatal; 2) compromete las defensas fisiológicas y conductuales frente a subsecuentes descensos de la glicemia y, así, ocasiona un círculo vicioso de hipoglucemia recurrente; 3) impide el mantenimiento de la euglicemia, constituyendo una barrera que evita la obtención de los beneficios vasculares que derivan de un correcto control glicémico. [1]

La incidencia de hipoglucemia grave se ha incrementado en pacientes con diabetes mellitus (DM). En DM tipo 1, los estudios han reportado incidencias de hipoglucemia severa que van de 62 a 170 episodios graves/ 100 pacientes/ año, concluyéndose que estos pacientes sufren anualmente al menos un episodio severo, con incapacidad temporal [2]. En DM tipo 2 se ven notables diferencias con respecto a las tasas de hipoglucemia severa, debido, sobre todo, al tipo de estudio y al tipo de pacientes; así un estudio escocés reportó una incidencia de 35 episodios/ 100 pacientes con DM tipo 2/ año y 115 episodios/ 100 pacientes con DM tipo 1/ año [3]; en un estudio alemán fue de 1.5 episodios/ 100 pacientes con DM tipo 2/ año [4]; en otro estudio escocés fue de 11.8 episodios/ 100 pacientes/ año en DM tipo 2 y 11.5 episodios/ 100 pacientes/ año en DM tipo 1 [5]. A partir de esto se ha concluido que, en los estadios iniciales de la DM tipo 2, la hipoglucemia severa es un tercio de la reportada en DM tipo 1; sin embargo, *conforme avanza la enfermedad* y aumentan los requerimientos de insulina, las tasas de hipoglucemia severa en diabéticos tipo 2 tienden a igualarse a las de los diabéticos tipo 1.

La hipoglucemia puede ser causada por una producción excesiva de insulina endógena inducida por secretagogos de insulina, o por el exceso de insulina exógena asociada con el tratamiento con insulina. (6)

Aproximadamente 1 de cada 4 hospitalizaciones de emergencia en los Estados Unidos se deben a las reacciones hipoglucémicas relacionadas con medicamentos que reducen la glucosa. (7)

Por otro lado, el riesgo de hipoglicemia asociado a medicamentos antidiabéticos puede ser potenciado por la presencia concomitante de factores conductuales, fisiológicos y terapéuticos. (8, 9) Los factores de comportamiento más comunes incluyen la falta de adherencia a las actividades de autocuidado, como la falta de comidas regulares, monitoreo inadecuado de glucosa en sangre, uso irregular de medicamentos hipoglucemiantes, uso de alcohol, o el aumento de ejercicio. (1, 10, 11) Los factores terapéuticos y fisiológicos incluyen el tipo de tratamiento (insulina vs. antidiabéticos orales), la edad avanzada, duración de la diabetes, comorbilidades, complicaciones de la diabetes (especialmente nefropatía), pérdida de la secreción de insulina residual, pérdida de la sensibilidad frente a la hipoglucemia, y defectos en la respuesta del glucagón a la hipoglucemia. (10, 12, 13, 14)

Además, un estudio sugirió que la depresión podría relacionarse con un aumento del riesgo de episodios de hipoglucemia grave en la población de adultos con diabetes. (15)

Los episodios menores de hipoglucemia son corregidos a menudo por el mismo paciente con la ingesta de tabletas de glucosa o alimentos ricos en carbohidratos simples o líquidos. Los episodios más graves de hipoglucemia pueden conducir a estados confusionales, pérdida de la conciencia, convulsiones y, directamente, la muerte. Las consecuencias de padecer estos episodios son: falta de adherencia al tratamiento antidiabético debido al miedo a la hipoglicemia (que lleva al ulterior desarrollo de las complicaciones de la diabetes), ocurrencia de lesiones relacionadas con trauma, infarto agudo de miocardio, arritmias, deterioro

cognitivo y, a través de una o varias de éstas, la muerte. (6)

Es de gran importancia anticipar el desarrollo de hipoglucemia porque además de la comorbilidad que se le asocia (véase anteriormente), se ha estimado que es responsable del 2% a 4% de muertes en pacientes con diabetes especialmente de tipo 1. (1) Se considera que los pacientes con episodios de hipoglucemia durante la hospitalización tienen una mayor mortalidad a 1 año, después del alta (27,8% para los pacientes con al menos un episodio de hipoglucemia vs 14,1% para los pacientes sin episodios de hipoglucemia). (16)

De hecho, la hipoglucemia severa en la diabetes causa la prolongación del intervalo QT corregido (QTc), que está asociado con arritmias ventriculares y muerte súbita, y se ha informado que esta anomalía en la repolarización cardíaca se debe a hipopotasemia y un aumento del nivel de catecolaminas séricas. (17, 18)

Considerando que la incidencia de pacientes con diabetes, afiliados a la seguridad social se ha incrementado y que el hospital del IESS-Milagro cada vez más desempeña un rol importante como prestador de servicios médicos para el cantón y ciudades aledañas, es de suponer que el número de casos de hipoglucemia también se incrementará, por lo que era imperativo que se cuente con la identificación de los factores que se asocian a un mayor riesgo de desarrollar hipoglicemias en pacientes con esta patología, lo que permitiría disminuir el incremento de la morbilidad y la mortalidad en este grupo. Los resultados de este trabajo permiten identificar a aquel grupo con mayor riesgo y en ellos empezar una intervención educativa para evitar eventos posteriores de hipoglicemia severa.

2 EL PROBLEMA

2.1 Identificación, valoración y planteamiento

En el servicio de Emergencia del hospital del IESS de Milagro existen aproximadamente 40% de eventos de hipoglicemia entre pacientes diabéticos.

2.2 Formulación

¿Cuáles son los factores que incrementan el riesgo de desarrollar hipoglicemia severa en pacientes diabéticos atendidos en la Emergencia del hospital del IESS-Milagro?

3 OBJETIVOS

3.1 General

Establecer los factores que incrementan el riesgo de desarrollar hipoglicemia severa en pacientes diabéticos con atención de emergencia del hospital IESS-Milagro.

3.2 Específicos

- Determinar la influencia del sexo, la edad y la raza con el desarrollo de hipoglicemia severa.
- Identificar los factores terapéuticos más frecuentemente asociados con hipoglicemia severa.
- Determinar los factores conductuales y fisiológicos asociados con mayor frecuencia con eventos de hipoglicemia severa.

4 MARCO REFERENCIAL

4.1 Marco Teórico

4.1.1 Hipoglucemia

Definición

La hipoglucemia está dada por un valor de glicemia sérica menor de 70 mg/dL. La hipoglucemia es **leve** cuando el propio paciente es capaz de reconocer y tratar la disminución de los niveles de azúcar mediante la ingestión de alimentos que contengan glucosa o hidratos de carbono. En la hipoglucemia **severa**, una emergencia potencialmente mortal, el paciente necesita la ayuda de otra persona para recibir la terapia debido a confusión o inconsciencia, siendo tratados con glucosa intravenosa o kits de emergencia de glucagón. (19). Un factor de importancia para establecer el diagnóstico de hipoglicemia es la triada de Whipple: 1) presencia de síntomas compatibles con hipoglicemia; 2) determinación de glucosa plasmática baja; 3) alivio de los síntomas después de elevar la glucosa plasmática.

Incidencia

Se calcula que entre los pacientes con DM tipo 1 se producen entre 62 a 170 episodios de hipoglicemia severa por 100 pacientes/ año. (2)

En los pacientes con DM tipo 2 los estudios indican que, en sus estadíos iniciales, la hipoglicemia severa es un tercio de la reportada en DM tipo 1; sin embargo, conforme avanza la enfermedad y aumentan los requerimientos de insulina, las tasas de hipoglicemia severa en diabéticos tipo 2 tienden a igualarse a las de los diabéticos tipo 1. (3, 4, 5) Dado que la prevalencia de la DM tipo 2 es 20 veces mayor que la DM tipo 1, la mayoría de los episodios de hipoglicemia, incluyendo la hipoglicemia severa, ocurren en pacientes con DM tipo 2. (2)

Mecanismos contrarreguladores frente a hipoglicemia

El metabolismo hidrocarbonado requiere un ajustado equilibrio entre los procesos enzimáticos que favorecen la formación de glucosa (gluconeogénesis, glucogenólisis) y los que favorecen su almacenamiento en forma de glucógeno (glucogenogénesis). Las principales hormonas implicadas en estos procesos son la insulina y las denominadas ***hormonas de contrarregulación***: el glucagón, la adrenalina, el cortisol y la hormona del crecimiento.

Normalmente, durante y posterior a la alimentación ocurre un aumento de la liberación de insulina por parte de las células beta pancreáticas con lo que: 1) se potencia la captación y utilización periférica de glucosa, 2) se inhiben la gluconeogénesis y glucogenólisis, es decir, se reduce la producción hepática y renal de glucosa, lo cual favorece el almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno, y 3) se restringen la lipólisis y la proteólisis, permitiéndose la conversión de sustratos en triglicéridos y proteínas. Al final, el aumento de las concentraciones séricas de insulina permite la captación y utilización periférica de glucosa, a la vez que facilita su almacenamiento en forma de glucógeno, triglicéridos y proteínas.

Al contrario, a medida que se reducen las concentraciones de glucosa hasta entrar en el nivel de hipoglicemia, se suprime la secreción de insulina mientras ocurre un aumento característico de la secreción de las hormonas contrarreguladoras para recuperar al organismo de la hipoglicemia. Las hormonas contrarreguladoras más importantes en este sentido son el glucagón y las catecolaminas, son de acción rápida, estimulan la gluconeogénesis y la glucogenólisis, además de limitar la utilización de glucosa por parte de los tejidos sensibles a la insulina; la adrenalina adquiere gran importancia cuando el glucagón es insuficiente. El cortisol y la hormona del crecimiento son hormonas de contrarregulación de acción lenta ya que sus efectos tardan 2 a 3 horas en aparecer, también estimulan la producción endógena de glucosa y reducen su utilización periférica, son de menor importancia en la respuesta aguda

frente a la hipoglicemia.

La respuesta neuroendócrina fisiológica frente a la hipoglicemia está jerarquizada según el nivel de descenso de la glucemia plasmática. Inicialmente se produce la supresión de la secreción endógena de insulina (con glucemia de 78-80 mg/dL), lo que reduce la hiperinsulinemia portal. Posteriormente, cuando la glucemia alcanza valores de aproximadamente 65 mg/dL, se activa la liberación de las hormonas contrarreguladoras, (20) siendo las más importantes el glucagón y la adrenalina, esta última es secretada por el sistema nervioso autónomo siendo capaz de generar manifestaciones clínicas (véase más adelante), por ello, en conjunto, se los denomina **neurogénicos**; por otro lado, al ser los primeros en aparecer, también se los conoce como **síntomas de alarma** de hipoglicemia. Finalmente cuando la glicemia alcanza los 50 mg/dL hemos llegado al umbral de los síntomas neuroglucopénicos (véase más adelante).

Estos umbrales son dinámicos y pueden verse influidos por hechos metabólicos recientes. Una persona con diabetes mal controlada puede tener síntomas de hipoglicemia con concentraciones de glucosa por encima de las normales (en este caso, para el diagnóstico, es de gran importancia la tríada de Whipple). La hipoglicemia recurrente, cambia los umbrales para la aparición de respuestas contrarreguladoras y síntomas a concentraciones más bajas de glucosa, esto es especialmente cierto para la secreción de adrenalina cuyo umbral puede descender por debajo del umbral de los síntomas neuroglucopénicos, de tal manera que ante una hipoglicemia no aparecen los síntomas neurogénicos de alarma (es la denominada hipoglicemia inadvertida) sino directamente los neuroglucopénicos. La hipoglicemia inadvertida ocurre tanto en pacientes con DM tipo 1 como en pacientes con DM tipo 2.

Si, al descenso del umbral de la respuesta de la adrenalina (que ocurre con hipoglicemias recurrentes), le sumamos el hecho de que conforme avanza la evolución de la DM se hace deficitaria la respuesta del glucagón, al final tenemos que los pacientes en los que coincide una DM de larga data y episodios repetidos de hipoglicemia tienen tanto déficit de

glucagón como déficit de adrenalina, lo cual los coloca en un riesgo hasta 25 veces mayor de sufrir episodios de hipoglicemias severas. (20)

Síntomas y consecuencias de la hipoglicemia

Los síntomas agudos de la hipoglicemia son neurogénicos y neuroglucopénicos. Los neurogénicos derivan de la activación del sistema nervioso autónomo y se objetivan con palidez, sudoración, frialdad, temblores, palpitaciones, ansiedad, hambre, midriasis. Los neuroglucopénicos derivan del déficit de glucosa en el cerebro y se presentan como irritabilidad, visión borrosa, mareos, confusión, convulsiones, pérdida de conciencia y, si es prolongada, la muerte. (21)

Pero las manifestaciones cerebrales ocasionadas por hipoglicemia no sólo se explican por el simple déficit del metabolito energético. La hipoglicemia severa y prolongada da lugar a la formación de varios mediadores bioquímicos que causan daño cerebral, siendo el glutamato uno de los principales responsables de dicho daño a través de un mecanismo de excitotoxicidad. Las zonas más vulnerables son la corteza cerebral, el hipocampo y el cuerpo estriado dorsolateral; de hecho se ha demostrado que los episodios repetidos de hipoglicemia severa causan déficit cognoscitivo irreversible por daño al hipocampo que se encarga del aprendizaje y la memoria. (22)

Estudios realizados en animales y corroborados en humanos han comprobado que descensos de la glucosa a menos de 20 mg/dL inducen un estado de coma, que al prolongarse 15 minutos o más terminan ocasionando muerte neuronal; de manera que el daño neuronal depende del grado y duración de la hipoglicemia. (22)

Por otro lado, Suh et al comprobaron que el ion superóxido, el cual produce mayor lesión neuronal, se produce en grandes cantidades durante la reposición con glucosa y no durante la hipoglicemia, (23) de manera que mientras más se eleve la glicemia después del periodo hipoglicémico, mayor es la lesión cerebral, lo cual tiene implicaciones terapéuticas como anotamos más adelante.

La hipoglucemia también parece haberse asociado a complicaciones a largo plazo, provocando graves eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, incluyendo infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca aguda, arritmias ventriculares y accidente cerebrovascular. (24)

Otra consecuencia no producida pero si relacionada con hipoglucemia es el aumento de peso que parece que ser más frecuente en los diabéticos de tipo 1 tratados intensivamente que experimentaron al menos un episodio hipoglicémico severo que en los diabéticos sin un episodio hipoglicémico grave. (25) Este acontecimiento puede ser secundario al aumento de la ingesta de alimentos por parte de los pacientes con el propósito de evitar un episodio hipoglicémico. (25)

La hipoglucemia severa también ha sido asociada con un mayor riesgo de mortalidad, y se considera que la inducida por sulfonilurea aumenta la mortalidad en un 9%. (10)

Factores de riesgo de hipoglucemia

Muchos factores pueden poner a los diabéticos de tipo 2 en mayor riesgo de experimentar hipoglucemia. Estos factores incluyen excesiva administración de insulina o de medicamentos que estimulan la secreción pancreática de insulina, ingesta retrasada de comida o falta de alimentación o una porción de comida más pequeña que la planeada, ejercicio vigoroso no planificado, el consumo de alcohol e interacciones con otros medicamentos. Los factores de riesgo específicos del paciente también se han reconocido que incrementan el riesgo de hipoglucemia, incluyendo edad avanzada, estado nutricional, larga duración de la diabetes, enfermedad renal o hepática (puede alterar el metabolismo o la excreción de medicamentos) y una historia de episodios hipoglicémicos previos. (8)

Hipoglucemia y poblaciones especiales

Hay muchas poblaciones especiales que están en mayor riesgo de episodios de hipoglucemia. Las personas con diabetes y enfermedad

mental y/o deterioro cognitivo han demostrado están en mayor riesgo, por lo que es importante para los proveedores de cuidado de la salud, buscar los regímenes de tratamiento que ayudarán a reducir este problema. (26)

Los ancianos con diabetes por ejemplo pueden sufrir de hipoglucemia relacionado con medicamentos, y esta puede ser más severa en aquellos pacientes que se hospitalizan y tienen un pobre pronóstico. (27)

Los grupos poblacionales minoritarios también pueden sufrir los efectos de la hipoglucemia secundaria, ya que se ha encontrado que la pobreza y bajos niveles de alfabetización afectan directamente el acceso a medicamentos y cumplimiento de normas. (28)

Además, el control de la glucemia durante el embarazo es un problema conocido y se evalúa entre las 24 y 28 semanas de gestación. Aunque los efectos de la hipoglucemia en embarazo no han sido definidos en la literatura, se ha encontrado que las pacientes más jóvenes son más propensas a la hipoglucemia y al desarrollo de más comorbilidades. (29)

Tratamiento de la hipoglucemia

La hipoglucemia leve se maneja con la administración oral de 15-20 gramos de carbohidratos simples: 4 tabletas de glucosa, jugo de naranja 88 ml, leche entera 360 ml, azúcar comercial 4 cucharadas, 4 caramelos, 1 vaso de gaseosa (no light), miel 2 cucharaditas. (30) Hay que evitar la ingestión de bebidas con chocolate porque, al contener grandes cantidades de grasa vegetal, retrasan el vaciamiento gástrico y la absorción de hidratos de carbono, lo cual a su vez retarda la respuesta glucémica.

Después de la administración oral de hidratos de carbono, se recomienda comprobar la glucemia en 15 minutos antes de determinar si el tratamiento necesita ser repetido. Una vez que se restablece la glucosa sanguínea y desaparecen los síntomas, se recomienda consumir una comida para ayudar a evitar la repetición de la hipoglucemia. (19)

La dextrosa intravenosa es el tratamiento de elección para la hipoglicemia severa (paciente incapaz de tomar carbohidratos por vía oral). Se recomienda administrar de 15-20 g de glucosa, siempre comenzando con la dosis mínima (150 ml de dextrosa al 10% o 30 ml de dextrosa al 50%), con el objetivo de alcanzar y mantener una glicemia entre 100 y 200 mg/dL; mayores elevaciones, sobre todo dentro de la primera hora del tratamiento, no son recomendables, porque ocasionan mayor estrés oxidativo y lesión neuronal (22, 23). Otra forma de reponer es según la fórmula: $(100 - \text{HGT}) \times 0.2 = \text{gramos de dextrosa}$; por ejemplo, un paciente con HGT de 30 deberá recibir 14 gramos, es decir 140 ml de dextrosa al 10%. Una vez superado el cuadro agudo, y especialmente si hay antecedentes de ingesta de antidiabéticos orales y más aún con alteraciones hepáticas o renales, se debe continuar con la infusión de dextrosa al 10% para mantener las glicemias dentro del rango mencionado, recordando que las hipoglicemias asociadas a sulfonilureas son más prolongadas que las asociadas a insulina, por lo que debe mantenerse estricta vigilancia de la glicemia hasta por 3-5 días.

El glucagón parenteral estimula directamente la glucogenólisis hepática. La dosis es de 1 mg que puede ser repetida luego de 20 minutos, siendo igual de eficaz si se administra por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. Es particularmente eficaz en pacientes con diabetes tipo 1, pero es menos útil en pacientes con diabetes tipo 2 porque estimula no solamente la glucogenólisis sino también la secreción de insulina. Se recomienda que las personas que están en estrecho contacto con los pacientes diabéticos (amigos, compañeros, familiares, maestros, cuidadores) deben estar entrenados para usar los kits de glucagón en caso de hipoglicemia severa, (19) de manera que el uso de este fármaco no es exclusivo del personal sanitario. Los pacientes con hipoglicemia inducida por alcohol presentan una reducción en el almacenamiento de glucógeno, por tal motivo no responden al glucagón.

4.1.2 Medición de la Glucosa y metas de la terapia

Existen dos principios esenciales para el manejo óptimo y seguro de los pacientes con alto riesgo de hipoglucemia: medición frecuente de los valores de glucosa sanguínea e individualización de los objetivos glucémicos. (31)

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda que la frecuencia y el calendario de la automonitorización de la glucemia debe de ser individualizado y determinado por las necesidades específicas de cada paciente. (19)

Las pruebas frecuentes ayudan a reconocer la relación entre los síntomas y la disminución de glucosa en sangre y detecta episodios en vías de desarrollo, lo que permite a los pacientes actuar con rapidez para ayudar a evitar grandes eventos hipoglucémicos. (32)

Estudios longitudinales han demostrado una fuerte correlación entre el mejoramiento del control de la glucosa de sangre en etapas tempranas de la enfermedad y una reducción en las complicaciones. (11)

Se recomienda que un objetivo que la A1C en el adulto no grávido debe de ser $< 7\%$ para reducir la ocurrencia de complicaciones microvasculares. (19)

Los individuos seleccionados, tales como pacientes con diabetes de corta duración, expectativa de vida larga y sin enfermedades cardio y cerebrovasculares (ECV) importantes, son los pacientes apropiados para sugerir una meta de A1C más estricta ($< 6,5\%$) si es que esto se puede lograr sin hipoglucemia significativa. (19) Sin embargo, este beneficio no se aplica a todos los pacientes, en cuanto a la prevención de complicaciones y mortalidad. (11)

Otros estudios han demostrado que restaurar y mantener el nivel de glicemia en valores normales o casi normales, como objetivo terapéutico,

está asociado con una alta mortalidad en ciertas poblaciones específicas de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. . (33, 34, 35)

Metas menos estrictas de A1C (tales como < 8%) pueden ser apropiadas para pacientes con un historial de hipoglucemia severa, esperanza de vida limitada, enfermedad microvascular o macrovascular avanzada, extensa comorbilidad y aquellos con una diabetes de larga duración en los cuales alcanzar el objetivo general resulta problemático. (19)

5 FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS

“El uso incorrecto de la medicación antidiabética es el factor que se relaciona con un mayor riesgo de hipoglicemia severa en pacientes diabéticos que reciben atención de emergencia”

6 MÉTODO

6.1 Justificación de la elección del método

Se efectuó un estudio observacional de tipo caso-control ya que se tomó como punto de partida dos eventos finales en los pacientes diabéticos con atención de emergencia.

6.2 Variables

6.2.1 Operacionalización de variables

Tabla 6-1: Matriz de operacionalización de variables

Variable	Dimensión	Indicador	Tipo de variable
Variable interviniente			
*Mortalidad	*Sí *No	*Reporte de muerte	*Cualitativa nominal dicotómica
*Presencia de comorbilidad	*falla renal *falla hepática *hipotiroidismo	*proceso patológico sumado a la patología principal	*Cualitativa nominal dicotómica
*Valores de glicemia	*0 ~ 99 mg/dl	*niveles de glicemia	*Cuantitativa continua
*Duración de la diabetes	Años de enfermedad		*Cuantitativa continua
Variable dependiente			
*Desarrollo de hipoglicemia severa	*Sí *No		*Cualitativa nominal dicotómica
Variable independiente			
*Edad	*0 ~ 99 años	*años de vida	*cuantitativa continua
*Sexo	*Masculino *Femenino	*características fenotípicas	*Cualitativa nominal dicotómica

*Raza	*Mestizo *Afroecuatoriano *Indígena *Otros	*características fenotípicas	*Cualitativa nominal Politómica
*Tipo de tratamiento	*Antidiabéticos orales *Insulina *Combinado	*Principio activo empleado	*Cualitativa politómica
Variable	Dimensión	Indicador	Tipo de variable
*Uso incorrecto de dosis medicamentos	*Sí *No	*Incumplimiento de las indicaciones	*Cualitativa nominal dicotómica
*Uso incorrecto de la posología de medicamentos	*Sí *No	*Incumplimiento de la posología	*Cualitativa nominal dicotómica
*Ingesta de alcohol	*Sí *No	*Antecedentes de uso de la sustancia química	*Cualitativa nominal dicotómica
*Realización rutinaria de ejercicios	*Sí *No	*Antecedentes del cumplimiento de un régimen de ejercicios	*Cualitativa nominal dicotómica
*Comidas irregulares	*Sí *No	*Cumplimiento de las 3 comidas diarias	*Cualitativa nominal dicotómica
*Antecedentes de hipoglicemia	*Sí *No	*Antecedentes de un evento patológico	*Cualitativa nominal dicotómica
*Uso concomitante de otros fármacos	*Sí *No	*Empleo de otros principios activos	*Cualitativa nominal dicotómica
*Tipo de diabetes	*Tipo 1 *Tipo 2	*Características fisiopatológicas del proceso de diabetes	*Cualitativa nominal dicotómica

6.3 Diseño de la investigación

6.3.1 Criterios y procedimientos de selección de la muestra o participantes del estudio

La población diana se conformó con pacientes diabéticos de cualquier sexo y edad que recibieron atención de emergencia en el hospital IESS-Milagro. La población de estudio se integró con aquellos que cumplan con los siguientes *criterios de selección*:

Para la población con hipoglucemia severa

- Criterios de Inclusión
 - Paciente atendido entre el 1 de enero de 2012 al 30 de junio de 2013.
 - Evidencia bioquímica de hipoglucemia
- Criterios de exclusión
 - Expediente clínico que imposibilite establecer la existencia de los factores de riesgo.
 - Transferencia desde otro centro de atención de salud por presentar hipoglucemia.

Para la población sin hipoglucemia severa

- Criterios de Inclusión
 - Paciente atendido entre el 1 de enero de 2012 al 30 de junio de 2013.
 - Valores de glicemia
- Criterios de exclusión
 - Expediente clínico en el que es imposible establecer la existencia de los factores de riesgo.
 - Transferencia desde otro centro de atención de salud por presentar hipoglucemia.

A partir de este grupo se tomaron de forma aleatoria 110 pacientes, los cuales fueron distribuidos de forma equilibrada (n= 55 por grupo), según el desarrollo o no de evento de hipoglicemia severa, tomando en consideración los siguientes parámetros:

Parámetros	Valor
Nivel de confianza a dos colas	95%
Poder	20%
Razón control/caso	1
Porcentaje del factor entre expuestos	2
Porcentaje del factor entre no expuestos	3
Odds Ratio	5,8

6.3.2 Recolección de información

Procedimiento

Para la recolección de la información se utilizó el siguiente procedimiento. Se solicitó el permiso a los directores del hospital y del servicio para tener acceso al libro de registros. Una vez obtenidos se procedió a revisar el sistema de gestión de historia clínica del AS-400 para identificar los expedientes clínicos digitales de los pacientes. Se procedió a revisar los mismos y a establecer quienes cumplieran con los criterios de selección. A partir de estos se eligió por aleatorización sistemática el número de casos previamente calculados. A partir de estos casos seleccionados se efectuó la recolección de la información mediante la utilización de un formulario desarrollado para el efecto. Los datos recopilados debieron ser filtrados y ordenados para su procesamiento estadístico, presentación y análisis.

Instrumentos de recolección de información

- Observación dirigida

Método de recolección de información

Tabla 6-2: Matriz de técnicas de recolección de información

Variable	Fuente	Técnica
*Mortalidad	*Evolución hospitalaria	*Revisión documental
*Presencia de comorbilidad	*Anamnesis de ingreso	*Revisión documental
*Valores de glicemia	*Informe de laboratorio	*Revisión documental
*Desarrollo de hipoglicemia severa	*Informe de laboratorio	*Revisión documental
	*Anamnesis de ingreso	
*Edad	*Anamnesis de ingreso	*Revisión documental
*Sexo	*Anamnesis de ingreso	*Revisión documental
*Raza	*Anamnesis de ingreso	*Revisión documental
*Tipo de tratamiento	*Anamnesis de ingreso	*Revisión documental
*Uso incorrecto de dosis medicamentos	*Anamnesis de ingreso	*Revisión documental
*Uso incorrecto de la posología de medicamentos	*Anamnesis de ingreso	*Revisión documental
*Ingesta de alcohol	*Anamnesis de ingreso	*Revisión documental
*Realización rutinaria de ejercicios	*Anamnesis de ingreso	*Revisión documental
*Comidas irregulares	*Anamnesis de ingreso	*Revisión documental
*Antecedentes de hipoglicemia	*Anamnesis de ingreso	*Revisión documental
*Duración de la diabetes	*Anamnesis de ingreso	*Revisión documental
*Uso concomitante de otros fármacos	*Anamnesis de ingreso	*Revisión documental
*Tipo de diabetes	*Anamnesis de ingreso	*Revisión documental

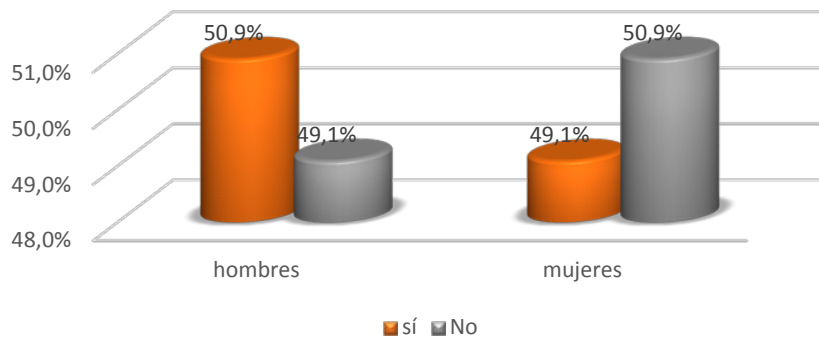
6.3.3 Técnicas de análisis de la información

Para la descripción de las variables se emplearon frecuencias simples, porcentajes, y promedios considerando para este último, una dispersión de desviación estándar. Para la comparación de las prevalencias se emplearon la prueba de Chi² considerándose significativos valores de $P < 0.01$. Para el análisis de Riesgo de aquellos factores que demuestren diferencias estadísticamente significativas se estimó la razón de exceso (OR). No se estimó el riesgo relativo debido a que la indagación fue de tipo retrospectivo.

7 PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS

En relación al sexo la cantidad de hombres (n= 28) y mujeres (n= 27) que desarrollaron hipoglucemia fue similar por lo que este aspecto no influyó en la aparición del evento ($P > 0.05$) (Gráfico 7-1).

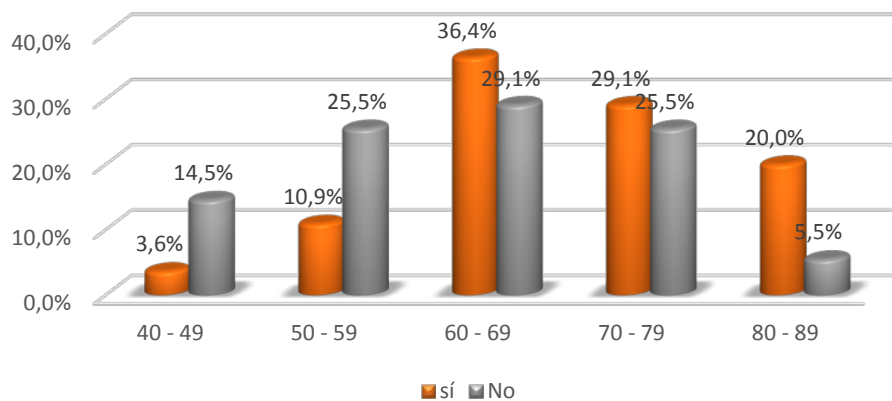
Gráfico 7-1: Distribución de los casos según desarrollo de hipoglucemia y sexo



Fuente: Hoja de recolección de información

La edad promedio de los pacientes que desarrollaron hipoglucemia ($69,38 \pm 10,12$) fue similar a la de los que no la desarrollaron ($62,65 \pm 11,2$), esto no significó una diferencia estadísticamente significativa ($P > 0.05$) (Gráfico 7-2).

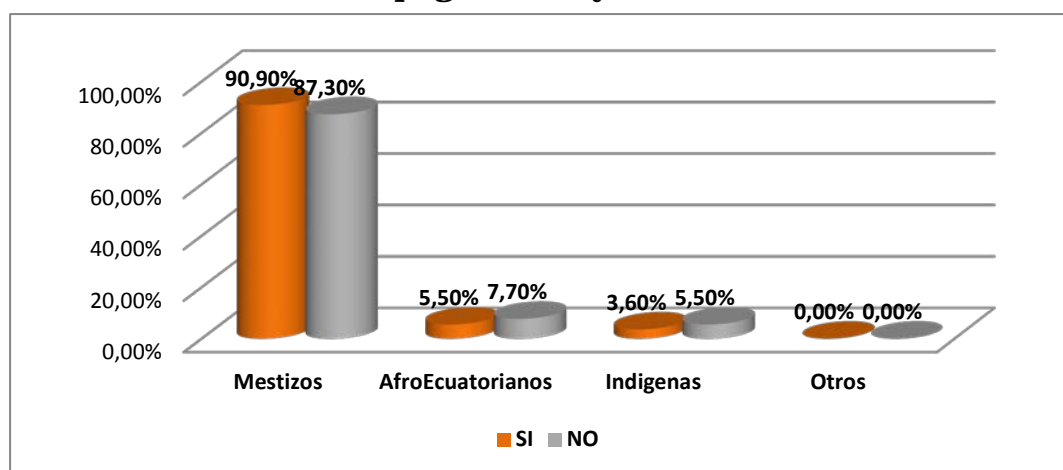
Gráfico 7-2: Distribución de los casos según desarrollo de hipoglucemia y edad



Fuente: Hoja de recolección de información

En relación a la raza, la cantidad de mestizos (n=50), afroamericanos (n=3) e indígenas (n=2) que desarrollaron hipoglicemia fue similar a la de los que no la presentaron (n=48, n=4, n=3; respectivamente), por lo que ésta no fue estadísticamente significativa ($p > 0.05$) (Gráfico 7-3).

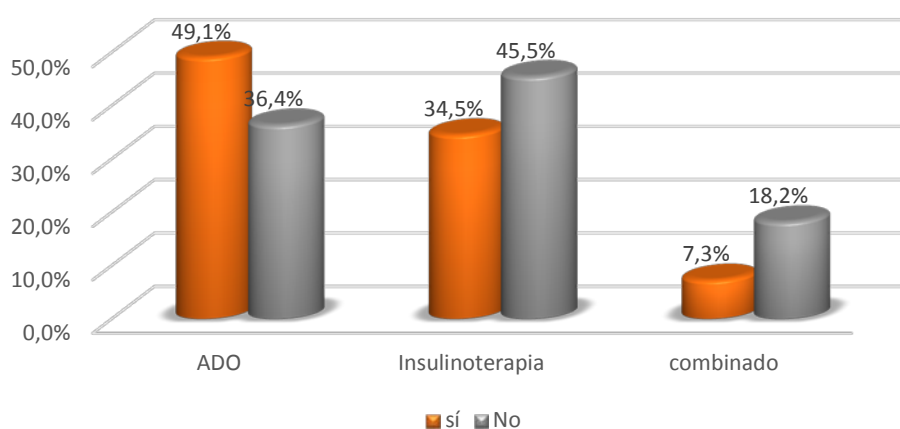
Gráfico 7-3: Distribución de los casos según desarrollo de hipoglucemia y raza



Fuente: Hoja de recolección de información

En relación al tipo de tratamiento, tanto en el grupo de pacientes que desarrollaron hipoglicemia como en el grupo que no la desarrolló, la proporción de antidiabéticos orales solos, la insulinoterapia y la terapia combinada fue similar ($P > 0.05$) (Gráfico 7-4).

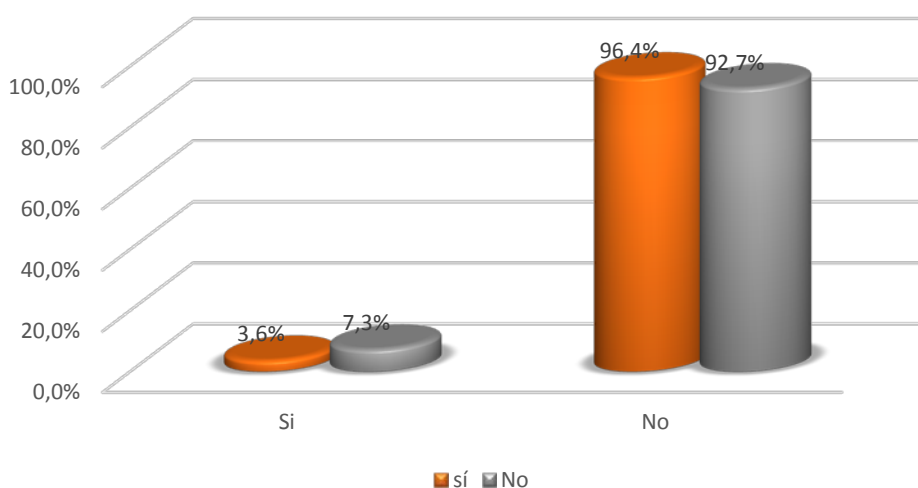
Gráfico 7-4: Distribución de los casos según desarrollo de hipoglucemia y tipo de tratamiento antidiabético



Fuente: Hoja de recolección de información

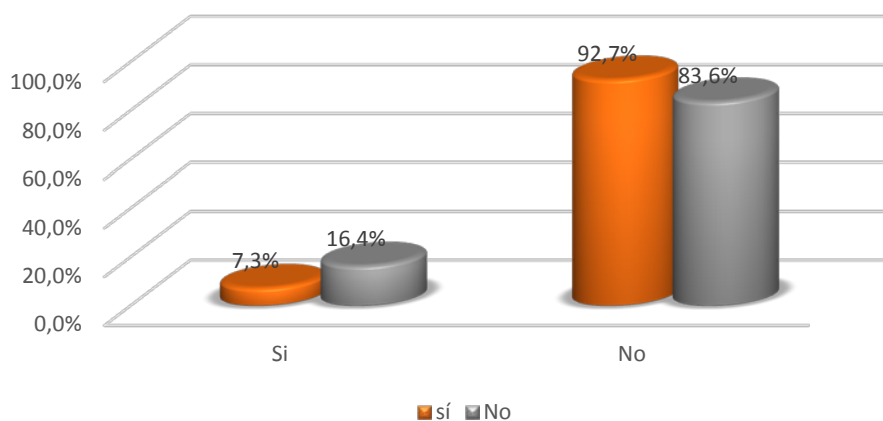
El uso incorrecto de dosis fue en general un evento muy raro en ambos grupos y no jugó un papel significativo en el desarrollo de hipoglucemia ($P > 0.05$) (Gráfico 7-4).

Gráfico 7-5: Distribución de los casos según desarrollo de hipoglucemia y uso incorrecto de dosis



Generalmente la posología de los medicamentos se realizó adecuadamente. En relación a la aparición de hipoglucemia tampoco ésta desempeñó un papel importante en la aparición de este evento adverso ($P > 0.05$) (Gráfico 7-5).

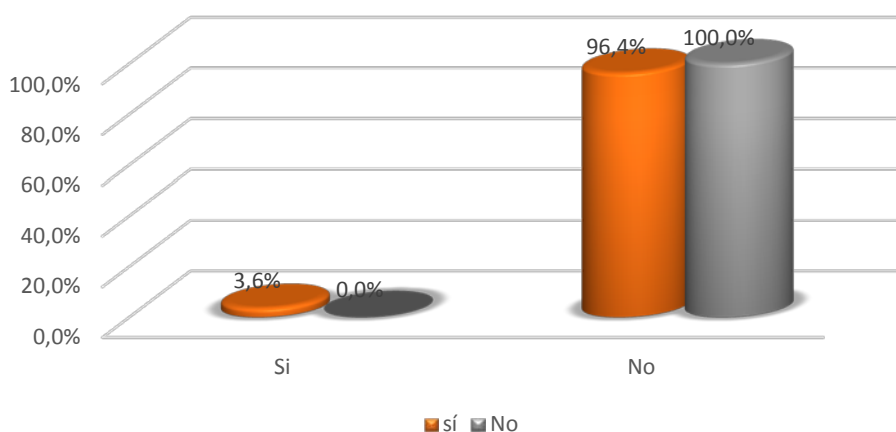
Gráfico 7-6: Distribución de los casos según desarrollo de hipoglucemia y uso incorrecto de posología



Fuente: Hoja de recolección de información

Los pacientes que realizan ejercicios entre pacientes con hipoglicemia fue bajo (n=2) y entre los que no tuvieron hipoglicemia no se registró, por lo que este evento no influyó en la aparición de la baja de glucosa ($P > 0.05$) (Gráfico 7-6).

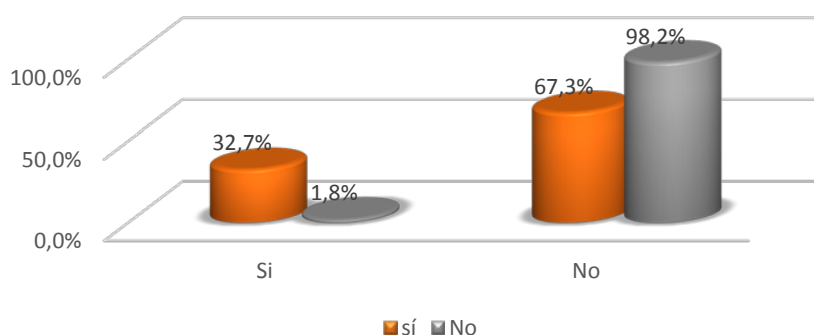
Gráfico 7-7: Distribución de los casos según desarrollo de hipoglucemia y realización de ejercicio físico



Fuente: Hoja de recolección de información

La ingesta irregular de alimentos fue significativamente diferente entre quienes desarrollaron hipoglucemia (n= 18) que entre aquellos que no la desarrollaron (n= 1) ($P < 0.00001$). Esto determinó un exceso de 26 casos más de hipoglicemias entre el grupo de pacientes que no comieron regularmente por cada caso que se presentó entre los que comieron regularmente (OR 26.2703; IC 95% 3,3 – 205,4) (Gráfico 7-7).

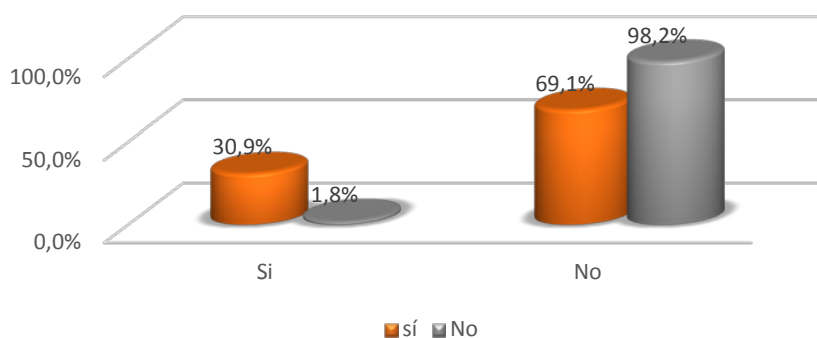
Gráfico 7-8: Distribución de los casos según desarrollo de hipoglucemia e ingesta irregular de alimentos



Fuente: Hoja de recolección de información

El antecedente de hipoglicemia fue mayor entre los que presentaron hipoglicemia (n= 17) que entre los que no lo presentaron (n= 1) (P 0.00003). Esto determinó que en el grupo con antecedentes existan 24 casos más de baja de azúcar por cada caso entre los que no tienen el antecedente (OR 24.1589; IC 95% 3.0819 – 189.3679) (Gráfico 7-8).

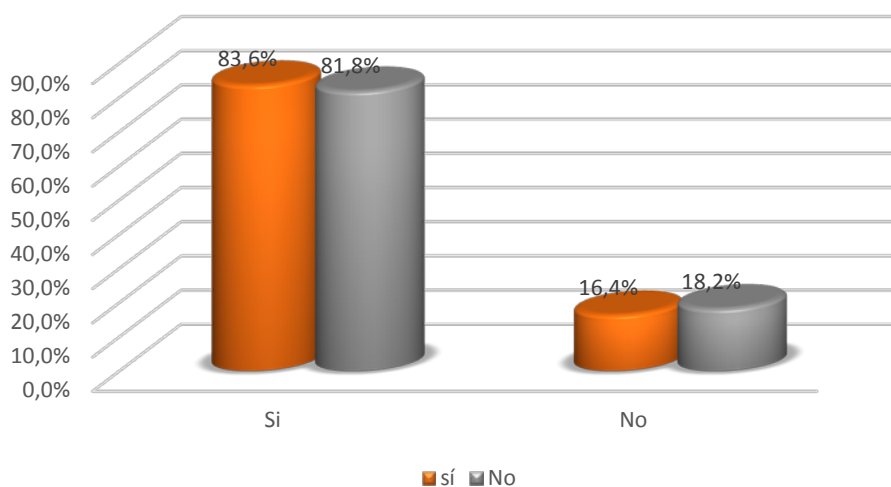
Gráfico 7-9: Distribución de los casos según desarrollo de hipoglucemia y antecedentes de hipoglicemia



Fuente: Hoja de recolección de información

El uso de otros fármacos fue similar entre el grupo de pacientes que desarrolló hipoglicemia (n= 46) y entre los que no lo hicieron (n= 45) (P > 0.05) (Gráfico 7-9).

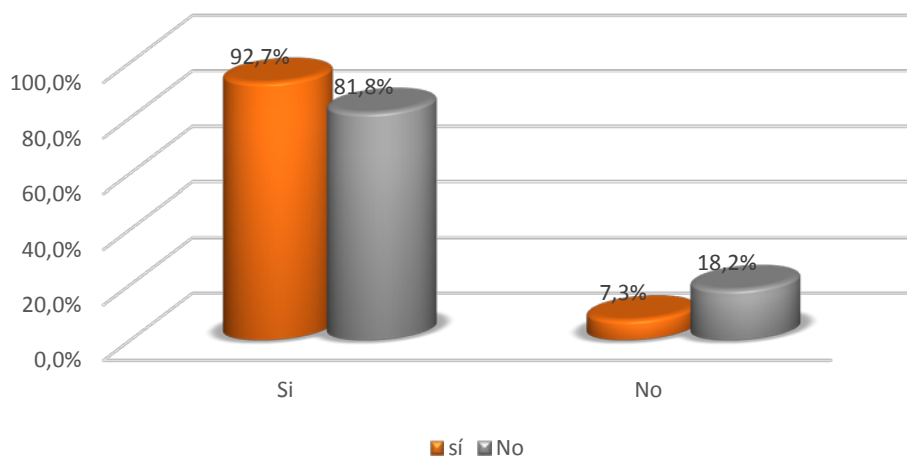
Gráfico 7-10: Distribución de los casos según desarrollo de hipoglucemia y uso de otros fármacos



Fuente: Hoja de recolección de información

La presencia de comorbilidad también fue similar entre aquellos diabéticos con baja de azúcar (n= 51) que entre aquellos que no la experimentaron (n= 45) ($P > 0.05$) (Gráfico 7-10).

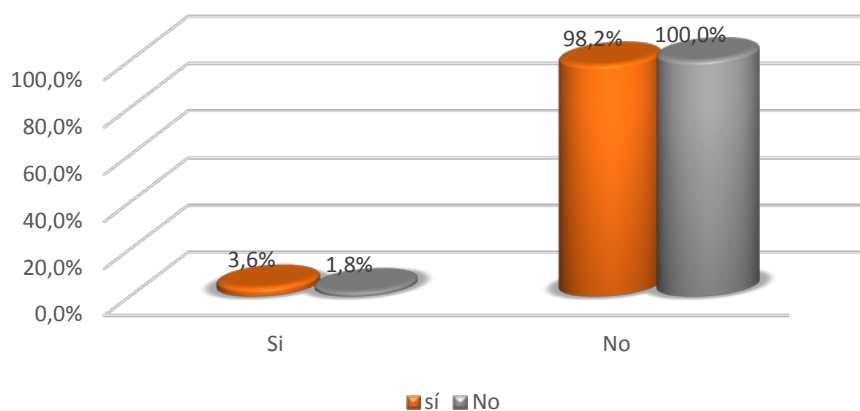
Gráfico 7-1112: Distribución de los casos según desarrollo de hipoglucemia y antecedentes de comorbilidad



Fuente: Hoja de recolección de información

El uso de alcohol fue bajo entre aquellos que desarrollaron hipoglicemia (n=2) y entre aquellos que no (n=1) ($P > 0.05$) (Gráfico 7-12).

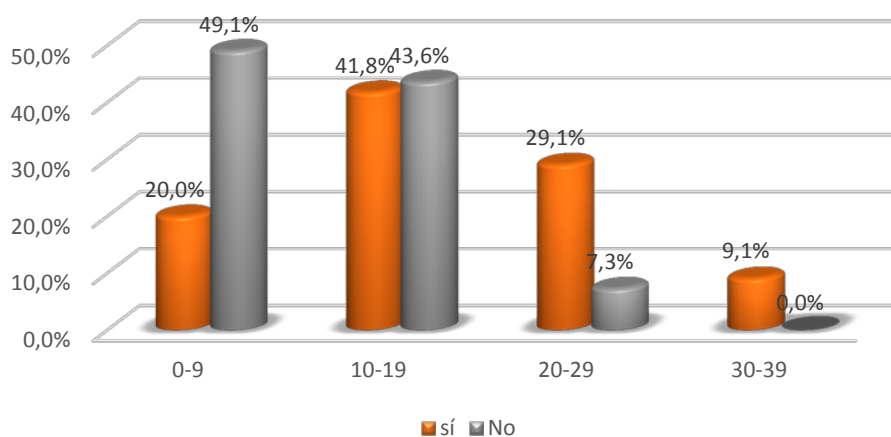
Gráfico 7-1314: Distribución de los casos según desarrollo de hipoglucemia y uso de alcohol



Fuente: Hoja de recolección de información

El tiempo de duración de la enfermedad fue significativamente mayor entre aquellos que la desarrollaron que entre aquellos en los que no existió un evento de hipoglicemia ($16,76 \pm 7.5$ vs $9,87 \pm 5.03$) (P 0.003) (Gráfico 7-13).

Gráfico 7-1516: Distribución de los casos según desarrollo de hipoglucemia y tiempo de evolución de la enfermedad



Fuente: Hoja de recolección de información

8 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Generalmente los estudios que han sido desarrollados para establecer los factores de riesgo de hipoglicemia severa entre pacientes diabéticos señalan como principal variable el uso de insulina o sulfonilureas; sin embargo, entre los pacientes de la investigación actual, la falta de ingesta regular de alimentos, el antecedente de hipoglicemia y la duración de la enfermedad resultaron ser los factores de riesgo con mayor significancia estadística.

La **historia de ayuno o la falta de ingesta regular de alimentos**, como factor de riesgo de hipoglicemia severa es un hallazgo acorde con el de otros investigadores que documentaron tal asociación. (1, 36, 37, 38, 39, 40, 41) Resulta lógico que la falta de ingesta de alimentos en un paciente que recibe tratamiento antidiabético desencadene hipoglicemia. No obstante, en relación con las comidas perdidas como causa de hipoglicemia, Burge et al (42) no descubrió episodios hipoglicémicos entre los pacientes diabéticos de mayor ayuno, incluso cuando se trataron con altas dosis de sulfonilureas de acción prolongada. En el ensayo de este autor, de tipo prospectivo, sólo fueron incluidos pacientes con una duración de la diabetes en promedio de 7 años y, además, no tenían comorbilidades, a diferencia de nuestro estudio que fue de tipo retrospectivo, la duración promedio de la diabetes era aproximadamente el doble y algunos pacientes tenían comorbilidades (como ser insuficiencia renal o hepática). Es decir, la falta de ingesta regular de alimentos predispone a hipoglicemia sobre todo cuando están asociados otros factores de riesgo. La falta de ingesta regular de alimentos puede reconocer varias causas: omisión de comidas (ancianos con deterioro cognitivo y/o demencia, (26) falta de apetito debido a enfermedades comórbidas, (40) falta de presupuesto para alimentación debido a bajos ingresos económicos, (43) entre otros.

El **antecedente de hipoglicemia** ha sido encontrado como factor de riesgo de hipoglicemia prácticamente en todos los ensayos que lo han colocado como variable de estudio. (1, 3, 5, 6, 8, 9, 13) Y es que ante

episodios repetidos de hipoglicemia ocurre una disminución progresiva del umbral de los síntomas adrenérgicos (65 mg/dl) al punto de que dicho umbral se equipara con el de los síntomas neuroglicopénicos (50 mg/dl); si ambos umbrales son iguales, el descenso progresivo de la glicemia ya no produce síntomas de alarma (lo que se conoce como “hipoglicemia inadvertida”) sino directamente el deterioro del sensorio y/o convulsiones. Es decir, las crisis de hipoglicemia, por más leves que sean, si son frecuentes encaminan al paciente al estado de hipoglicemia inadvertida, que es sinónimo de hipoglicemia severa. Un enfoque racional para corregir este problema consiste en evitar metódicamente la hipoglicemia por varias semanas (2 a 3) para que nuevamente suba el umbral de los síntomas adrenérgicos. (19)

La **diabetes de larga duración** es un factor de riesgo bien conocido de hipoglicemia severa reportado por varios investigadores (5, 8, 12, 13, 41, 44, 45); Conforme progresa la duración de la DM, concomitantemente se deterioran los mecanismos fisiopatológicos contrarreguladores frente a la hipoglicemia (especialmente la secreción de glucagón y adrenalina), [46] de tal manera que cada vez es más fácil su desarrollo.

En un estudio la duración de la diabetes, entre otros, no fue un predictor estadísticamente significativo de hipoglicemia severa en pacientes ambulatorios. (36) En este estudio transversal, la inmensa mayoría de los pacientes estudiados (93.8%) fueron afroamericanos, los cuales se ha demostrado que tienen menor adherencia al tratamiento entre todas las razas de pacientes diabéticos; (47, 48) mientras menos se cumpla el tratamiento antidiabético, menor es la posibilidad de que ocurra hipoglicemia. En nuestro estudio, sólo 2% de los pacientes era de raza negra.

Finalmente, aunque la duración de la diabetes, como factor de riesgo de hipoglicemia severa, está estrechamente relacionado a la edad avanzada (especialmente mayor a 60 años), (4, 5, 12) es probable que el primero sea más bien el factor relevante relacionado con esta

complicación. (38) Por un lado, no sólo los pacientes añosos presentan hipoglicemia pues los pacientes con DM tipo 1 más jóvenes (menores de 40 años) también la desarrollan. (49) Por otro lado, un ensayo clínico no encontró episodios de hipoglicemia en pacientes adultos mayores (65 +/- 5 años) con DM 2 que recibieron dosis máximas de una sulfonilurea durante un corto plazo (2 meses), cuya enfermedad tenía, en promedio, 7 años de evolución y en los que al mismo tiempo se pudo demostrar un aumento de la concentración sérica de adrenalina, indicando que el mecanismo regulador frente a la hipoglicemia no estaba deteriorado. (41)

Una limitación del presente estudio fue el hecho de que los datos recolectados son de un solo hospital de la ciudad de Milagro (también existe el Hospital del M.S.P. León Becerra) y de la provincia del Guayas. Esto hace que sea difícil extender las implicaciones de nuestros resultados a toda la ciudad y, peor aún, a toda la provincia. Un estudio similar al nuestro que abarque a ambos hospitales públicos de Milagro y a más hospitales de la provincia, incluyendo a los de la capital provincial donde el universo de pacientes es mayor, sería muy importante en este sentido.

Otra limitación es la naturaleza retrospectiva de nuestro análisis. Es posible que algunos datos de los pacientes puedan haber desaparecido del sistema AS400, sesgando los resultados. Debido a que algunos casos de hipoglicemia severa son tratados de manera efectiva en el hogar o en el trabajo por parientes, amigos o compañeros de trabajo, de manera que ya no acuden a la Emergencia de los hospitales, los resultados del presente estudio no siempre son representativos de toda la esfera grave de hipoglicemia en la comunidad.

La insuficiencia renal es un factor frecuentemente asociado a hipoglicemia severa, (1, 8, 9) sin embargo no fue posible determinar este hecho en el presente estudio debido a que no todos los pacientes tenían mediciones de creatinina sérica y/o depuración de creatinina en orina de 24 horas registrados en el sistema AS400.

Debido a que nuestro estudio fue de caso-control, no fue factible

establecer directamente la prevalencia de hipoglicemia severa en la población diabética para lo cual sería necesaria la realización de un estudio transversal. Con este dato se podría cuantificar el problema de la hipoglicemia severa, para luego ver hasta dónde se puede mejorar una vez que son puestas en práctica las recomendaciones respectivas.

Si bien el estricto control de la glicemia retrasa o evita las complicaciones microvasculares de la diabetes, (13, 50) en base a la evidencia actual, no se ha podido demostrar que ocurra lo mismo con las complicaciones macrovasculares. (33, 34) Por otro lado, la búsqueda “indiscriminada” de un estricto control glicémico en todos los pacientes diabéticos no sólo que los pone en riesgo de hipoglicemia (lo cual, a su vez, es la principal barrera para el control de la diabetes) (1) sino que conlleva, a un aumento de la mortalidad en los que ya poseen complicaciones macrovasculares. (51) De ahí que los objetivos del control de la glicemia se deben ajustar a cada paciente en particular, según la presencia o no de factores de riesgo asociados, y en nuestro estudio pudimos identificar a 3 de ellos que habrá que tenerlos en cuenta al momento de prescribir medicamentos antidiabéticos.

9 CONCLUSIONES

En el estudio se identifican 3 aspectos importantes asociados con el desarrollo de hipoglicemia severa entre pacientes diabéticos atendidos en la emergencia del hospital del IESS de la ciudad de Milagro. Dichos aspectos incrementan el riesgo de desarrollar hipoglicemia severa y son: 1) la ingesta irregular de alimentos; 2) el antecedente de hipoglicemia; 3) la duración de la enfermedad. Se concluye que el factor de riesgo con el mayor impacto es la presencia de ingesta irregular de alimentos, lo que no concuerda con la hipótesis planteada, que es la causa generalmente informada en otros estudios.

En relación con estos resultados, se recomienda:

- Realizar reuniones con los diferentes clubs de diabéticos de la provincia y del hospital para explicar la importancia del cumplimiento adecuado de la alimentación, sobre todo de las horas de ingesta de los alimentos y de la carga de calorías, y su relación con el tratamiento antidiabético.
- Concientizar a los pacientes diabéticos acerca de la utilidad del monitoreo frecuente de los niveles de glucosa en sangre al momento de detectar y corregir niveles bajos de glicemia, ya que esto ayuda a evitar la pérdida de sensibilidad frente a la hipoglucemia, lo cual, a su vez, previene la ocurrencia de episodios severos de hipoglucemia.
- Realizar reuniones con los clubs de diabéticos y sus familiares de la provincia y del hospital para iniciar una capacitación sobre la forma de tratar los eventos de hipoglicemia leve y graves de modo que puedan brindar las acciones respectivas para su manejo hasta que sea posible una ayuda especializada.
- Comunicar los resultados obtenidos en el estudio, con el propósito de socializarlos y, de esta forma, tomar las medidas técnico-administrativas que sean necesarias para minimizar la exposición a factores de riesgo asociados con hipoglicemia en general, y con hipoglicemia severa en particular.

10 VALORACION CRÍTICA DE LA INFORMACIÓN

Dado la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio, que todos los datos estén registrados en el sistema digital AS400 hizo nuestra búsqueda más directa y eficaz, evitando sesgos de información y/o selección. Esto refleja la importancia de que sistemas similares sean instalados en todos los hospitales tanto públicos como privados al momento de hacer más fáciles y confiables los estudios epidemiológicos.

Durante la recolección de datos, se detectaron varios casos de hipoglicemia severa que no pudieron ser seleccionados para el estudio debido a que no cumplían los criterios de inclusión y/o exclusión. De igual manera, muchos pacientes con hipoglicemia estaban categorizados bajo el diagnóstico de Diabetes Mellitus, lo cual obligó a buscar nuestra muestra bajo ese ítem diagnóstico prolongando la realización del trabajo.

Los resultados y conclusiones de nuestro estudio sólo pueden extrapolarse a los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 debido a que, durante el período de estudio, sólo tres pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 fueron atendidos en la emergencia del hospital IESS-Milagro, según los registros del sistema AS400, y ninguno consultó por hipoglicemia, por lo que no fueron incluidos en los datos a ser analizados. Por ello, sería importante realizar un estudio similar al nuestro que abarque un período de tiempo más prolongado y que incluya a diabéticos tipo 1 con hipoglicemia severa para determinar si los factores de riesgo en ellos son los mismos que para diabéticos tipo 2.

Finalmente, en nuestro estudio no detectamos muertes en pacientes diabéticos atribuibles a hipoglicemia severa, por lo que sería útil un estudio que ayude a esclarecer este punto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia en diabetes. *Diabetes*. 2008;57:3169-3176.
2. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:709-728.
3. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: A populationbased study. *Diabet Med*. 2005;22:749–55.
4. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Clinical characterisation of severe hypoglycaemia—a prospective population-based study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003;111:364–369.
5. Leese GP, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W, Frier BM, Morris AD. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care*. 2003;26:1176–1180.
6. Fanelli CG, Porcellati F, Pampanelli S, Bolli GB. Insulin therapy and hypoglycaemia: the size of the problem. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20(Suppl 2):S32–S42.
7. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 2011;365(21):2002–2012.
8. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25(3):245–254.
9. Banarar S, Cryer PE. Hypoglycemia in type 2 diabetes. [xii–xiii.]. *Med Clin North Am*. 2004;88(4):1107–1116, xii–xiii.
10. Campbell IW. Metformin and the sulphonylureas: the comparative risk. *Horm Metab Res Suppl*. 1985;15:105–111.
11. Ceriello A, Gallo M, Armentano V, Perriello G, Gentile S, De Micheli A, Associazione Medici Diabetologi Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative

- approach. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14(4):373–378.
12. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med.* 1997;157(15):1681–1686.
 13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352(9131):837–853.
 14. Davis TM, Brown SG, Jacobs IG, Bulsara M, Bruce DG, Davis WA. Determinants of severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(5):2240–2247.
 15. Katon WJ, Young BA, Russo J, et al. Association of Depression With Increased Risk of Severe Hypoglycemic Episodes in Patients With Diabetes. *Annals of Family Medicine.* 2013; 11(3):245-250.
 16. Turchin A, Matheny ME, Shubina M, Scanlon JV, Greenwood B, Pendergrass ML. Hypoglycemia and clinical outcomes in patients with diabetes hospitalized in the general ward. *Diabetes Care.* 2009;32:1153–1157.
 17. Landstedt-Hallin L, Englund A, Adamson U, Lins PE. Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Intern Med.* 1999;246:299–307.
 18. Heller SR. Abnormalities of the electrocardiogram during hypoglycaemia: the cause of the dead in bed syndrome? *Int J Clin Pract Suppl.* 2002:27–32.
 19. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes – 2014. *Diabetes Care.* 2014;37(Suppl 1):S14–S80.
 20. Ampudia-Blasco FJ. Síndrome de falta de reconocimiento de la hipoglicemia. Factores de riesgo y tratamiento. *Av Diabetol.* 2009;25:280-6.
 21. Hepburn DA, Deary IJ, Frier BM, Patrick AW, Quinn JD, Fisher BM. Symptoms of acute insulin-induced hypoglycemia in humans with and without IDDM. Factor-analysis approach. *Diabetes Care.* 1991;14(11):949–957.

22. Alatorre-Fernández CP, Castro-Martínez E, et al. Hipoglucemia y muerte encefálica. *Rev Mex Neuroci.* 2012; 13(2):104-108.
23. Suh S, Gum ET, Hamby A, et al. Hypoglycemia neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase. *J Clin Invest.* 2007;117:910-18.
24. Desouza C, Salazar H, Cheong B, Murgó J, Fonseca V. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care.* 2003;26(5):1485–1489.
25. Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Diabetes Care.* 1988;11(7):567–573.
26. Feil DG, Rajan M, Soroka O, Tseng CL, Miller DR, Pogach LM. Risk of hypoglycemia in older veterans with dementia and cognitive impairment: implications for practice and policy. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(12):2263–2272.
27. Shah N, Mohammad A, Afridi H, et al. Prevalence, risk factors and outcomes of hypoglycemia in elderly diabetic patients. *J Postgrad Med Inst.* 2013;26(3):272–276.
28. Hsia SH. Insulin glargine compared to NPH among insulin-naïve, US inner city, ethnic minority type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;91(3):293–299.
29. Pugh SK, Doherty DA, Magann EF, Chauhan SP, Hill JB, Morrison JC. Does hypoglycemia following a glucose challenge test identify a high risk pregnancy? *Reprod Health.* 2009;6:10.
30. Kalra S, Mukherjee JJ, Venkataraman S, et al. Hypoglycemia: The neglected complication. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(5):819–834.
31. Noh RM, Graveling AJ, Frier BM. Medically minimising the impact of hypoglycaemia in type 2 diabetes: a review. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(14):2161–2175.
32. Davis S, Alonso MD. Hypoglycemia as a barrier to glycemic control. *J Diabetes Complications.* 2004;18(1):60–68.
33. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in

- patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560–2572.
34. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2008;358:2545–59.
 35. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129–139.
 36. Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, El-Kebbi IM. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2001;161(13):1653–1659.
 37. Sotiropoulos A, Skliros EA, Tountas C, Apostolou U, Peppas TA, Pappas SI. Risk factors for severe hypoglycaemia in type 2 diabetic patients admitted to hospital in Piraeus, Greece. *East Mediterr Health J*. 2005;11(3):485–489.
 38. Durán-Nah JJ, Rodríguez-Morales A, Smitheram J, Correa-Medina C. Risk factors associated with symptomatic hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus patients. *Rev Invest Clin*. 2008;60:451–458.
 39. Kim JT, Oh TJ, Lee YA, Bae JH, Kim HJ, Jung HS, Cho YM, Park KS, Lim S, Jang HC, Lee HK. Increasing trend in the number of severe hypoglycemia patients in Korea. *Diabetes Metab J*. 2011;35:166–172.
 40. Ben-Ami H, Nagachandran P, Mendelson A, Edoute Y. Drug-induced hypoglycemic coma in 102 diabetic patients. *Arch Intern Med*. 1999;159(3):281–284.
 41. Nattrass M, Lauritzen T. Review of prandial glucose regulation with repaglinide: a solution to the problem of hypoglycaemia in the treatment of Type 2 diabetes? *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24(Suppl 3):S21–S31.
 42. Burge MR, Schimitz-Fiorentino K, Fischette C, Qualls CR, Schade DS. A prospective trial of risk factors for sulfonylurea-induced hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 1998; 279: 137-43.
 43. Seligman HK, Bolger AF, Guzman D, López A, Bibbins-Domingo K. (2014). Exhaustion of food budgets at month end and hospital admissions for hypoglycaemia. *Health Aff (Millwood)* 33(1):116-23.

44. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, Wallace TM, Rasmussen AK, Jorgensen HV, et al. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type I diabetes: Influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20: 479-86.
45. Ter Braak EW, Appelman AM, van de Laak M, Stolk RP, van Haften TW, Erkelens DW. Clinical characteristics of type 1 diabetic patients with and without severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2000;23:1467-71.
46. Segal SA, Paramore DS, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:724-33.
47. Gerber BS, Cho YI, Arozullah AM, Lee SY: Racial differences in medication adherence: a cross-sectional study of Medicare enrollees. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8:136–145.
48. Roth MT, Esserman DA, Ivey JL, Weinberger M: Racial disparities in quality of medication use in older adults: findings from a longitudinal study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011;9:250–258, 2011.
49. Cersosimo E, Garlick P, Ferreti J. Abnormal glucose handling by the kidney in response to hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetes* 2001; 50: 2087-93.
50. DCCT Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1997;46:271–86.
51. Dluhy RG, McMahon GT: Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med* 2008, 358(24):2630–2633.

ANEXO

Anexo 1: Hoja de recolección de datos

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL										
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS										
SISTEMA DE POSGRADO										
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD										
Factores de riesgo de hipoglicemia severa en pacientes diabéticos con atención de emergencia del hospital IESS Milagro										
Formulario	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>							
Historia Clínica	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
1 Edad:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	años							
2 sexo:	masculino	<input type="checkbox"/>	femenino	<input type="checkbox"/>						
3 Raza:	Mestizo (M)	<input type="checkbox"/>	Indigena (I)	<input type="checkbox"/>	Afroecuatoriano (A)	<input type="checkbox"/>				
	Otros	<input type="checkbox"/>								
4 Tipo de Tratamiento:	ADO	<input type="checkbox"/>	Insulina	<input type="checkbox"/>	Combinado	<input type="checkbox"/>				
5 Uso incorrecto de la posología de los medicamentos	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>						
6 Uso Incorrecto de Dosis	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>						
7 Uso de Alcohol	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>						
8 Realización rutinaria de ejercicios:	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>						
9 Comidas irregulares:	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>						
10 Antecedentes de eventos de Hipoglicemia:	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>						
11 Uso concomitante de otros fármacos	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>						
12 Presencia de comorbilidad:	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>						
13 Tipo de Diabetes:	Tipo 1	<input type="checkbox"/>	Tipo 2	<input type="checkbox"/>						
14 Mortalidad	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>						
15 Duración de la Enfermedad	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Años							
16 Valores de Glicemia	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mg/dl						

Anexo 2: Base de datos

Formulario	Historia Clínica	Hipoglucemia	Sexo	Edad	Raza	Tratamiento	Uso incorrecto de Dosis	Uso incorrecto de posología	Ejercicios	Comidas Irregulares	Antecedentes Hipoglucémicos	Uso de Otros Fármacos	Comorbilidad	Mortalidad	Tipo de Diabetes	Alcohol	Duración Enfermedad
1	31197	SI	F	82	M	METFORM NA 500 MG / GLIBENCLAM DA 2.5 MG	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	12
2	29126	SI	F	74	M	METFORM NA 500 MG / GLIBENCLAM DA 2.5 MG	NO	SI	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	21
3	571674	SI	M	82	M	GLIBENCLAM DA 5 MG / DIA	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	2	NO	8
4	517970	SI	F	60	M	METFORM NA 500 MG / GLIBENCLAM DA 2.5 MG	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	18
5	543619	SI	M	66	M	METFORM NA 500 MG / GLIBENCLAM DA 2.5 MG	NO	SI	NO	NO	SI	SI	SI	NO	2	NO	14
6	608868	SI	M	77	M	GLIBENCLAM DA 5 MG / DIA	SI	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	6
7	539391	SI	M	76	M	GLIBENCLAM DA 5 MG / DIA	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	18
8	519931	SI	M	75	M	METFORM NA 1000 MG	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	25
9	7257	SI	M	61	M	METFORM NA 500 MG / GLIBENCLAM DA 2.5 MG	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	14
10	14949	SI	F	65	M	METFORM NA 500 MG / GLIBENCLAM DA 2.5 MG	NO	SI	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	19
11	593692	SI	F	60	M	METFORM NA 500 MG	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	2	NO	14
12	558236	SI	M	65	M	INSULINA L 20V	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	NO	2	NO	20
13	53283	SI	F	78	M	L 15 PM	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	NO	2	NO	18
14	9714	SI	M	69	M	INSULINA NPH 30 AM / 5 PM	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	2	SI	13
15	557015	SI	F	72	M	INSULINA NPH 30 PM	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	NO	2	NO	18
16	556892	SI	F	65	A	METFORM NA 500 MG / GLIBENCLAM DA 2.5 MG	NO	NO	NO	SI	SI	NO	SI	NO	2	NO	20
17	10619	SI	M	60	M	METFORM NA 500 MG / GLIBENCLAM DA 2.5 MG	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	13
18	539011	SI	M	66	M	L 40 PM	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	8
19	27634	SI	M	80	M	INSULINA NPH 30 PM	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI	NO	2	NO	19
20	35145	SI	F	72	M	INSULINA NPH 10 AM / 5 PM	NO	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	2	NO	18
21	560820	SI	M	61	M	INSULINA NPH 40 AM / 50 PM	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	31
22	553472	SI	M	66	M	L 35 PM	NO	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	2	NO	22
23	518143	SI	F	83	M	INSULINA NPH 30/15 PM	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	18
24	5444228	SI	M	71	M	INSULINA NPH 40 SC	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	32
25	596782	SI	M	46	M	INSULINA NPH 20 PM	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	2	NO	6

Formulario	Historia Clínica	Hipoglucemia	Sexo	Edad	Raza	Tratamiento	Uso Incorrecto de Dosis	Uso incorrecto de posología	Ejercicios	Comidas Irregulares	Antecedentes Hipoglucémicos	Uso de Otros Fármacos	Comorbilidad	Mortalidad	Tipo de Diabetes	Alcohol	Duración Enfermedad
26	540829	SI	M	83	I	INSULINA NPH 20	NO	NO	SI	SI	NO	SI	SI	NO	2	NO	12
27	3043	SI	M	73	M	L.10 PM	NO	NO	NO	SI	NO	SI	SI	NO	2	NO	4
28	3333576	SI	F	71	M	L.10 PM	NO	NO	NO	SI	NO	SI	SI	NO	2	NO	25
29	519664	SI	F	53	M	L. 20	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	NO	2	NO	21
30	601	SI	F	71	M	INSULINA NPH 20	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	30
31	9665	SI	M	62	M	INSULINA NPH 40	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	2	NO	22
32	543798	SI	F	54	A	INSULINA NPH 30	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	30
33	39599	SI	F	67	M	INSULINA NPH 30 / 20 PM	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	18
34	542499	SI	F	78	M	METFORM NA 500 MG / GLIBENCLAM DA 2.5 MG	NO	NO	NO	SI	NO	SI	SI	NO	2	NO	22
35	28606	SI	F	59	M	ADO + INSULINA	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI	NO	2	NO	18
36	35133	SI	F	76	M	INSULINA NPH 30	NO	SI	NO	SI	NO	SI	SI	NO	2	NO	16
37	1072	SI	M	73	M	INSULINA NPH 40	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	20
38	37694	SI	F	82	M	L 20 / METF .1000	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	22
39	35591	SI	F	74	M	METF . 850 BID / L 20 PM	NO	NO	NO	SI	NO	SI	SI	NO	2	SI	14
40	16294	SI	M	80	M	INSULINA NPH 30 PM	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI	NO	2	NO	21
41	1132	SI	M	89	M	INSULINA NPH 30 PM	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	30
42	608076	SI	M	68	M	METFORM NA 500 MG / GLIBENCLAM DA 2.5 MG	NO	NO	NO	SI	NO	SI	SI	NO	2	NO	5
43	540014	SI	F	65	M	METFORM NA 500 MG / GLIBENCLAM DA 2.5 MG	NO	NO	NO	SI	SI	NO	SI	NO	2	NO	2
44	598831	SI	F	66	A	METFORM NA 500 MG / GLIBENCLAM DA 2.5 MG	NO	NO	NO	SI	NO	SI	SI	NO	2	NO	3
45	11228	SI	M	88	M	INSULINA NPH 15 / 10 PM	SI	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	2	NO	5
46	28630	SI	M	85	M	INSULINA NPH 40 / 30 PM	NO	NO	NO	SI	NO	SI	SI	NO	2	NO	8
47	518193	SI	F	64	M	INSULINA NPH 20 AM	NO	NO	NO	SI	NO	SI	SI	NO	2	NO	22
48	537791	SI	F	69	M	L.20 PM / METF .1000	NO	NO	SI	NO	SI	SI	SI	NO	2	NO	23
49	557890	SI	M	54	M	INSULINA NPH 12 PM	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	NO	2	NO	22
50	631	SI	F	74	M	INSULINA NPH 30 PM	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	NO	2	NO	24

Formulario	Historia Clínica	Hipoglucemia	Sexo	Edad	Raza	Tratamiento	Uso Incorrecto de Dosis	Uso incorrecto de posología	Ejercicios	Comidas Irregulares	Antecedentes Hipoglucémicos	Uso de Otros Fármacos	Comorbilidad	Mortalidad	Tipo de Diabetes	Alcohol	Duración Enfermedad
51	606376	SI	M	46	I	INSULINA NPH 20/10	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	NO	2	NO	6
52	42308	SI	M	57	M	METFORM NA 500 MG / GLIBENCLAM DA 2.5 MG	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	10
53	566451	SI	F	63	M	L 50	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI	NO	2	NO	13
54	3454	SI	M	58	M	INSULINA L 30 / METF .850 CD	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	NO	2	NO	16
55	64662	SI	F	82	M	METFORM NA 500 MG / GLIBENCLAM DA 2.5 MG	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	2	NO	13
56	12176	NO	M	68	A	METFORM NA 500 MG / GLIBENCLAM DA 2.5 MG	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	6
57	7660	NO	M	61	M	GLIBE .2. 5/ MET .BID	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	2	NO	5
58	539557	NO	M	69	M	GLIBE . 5 BID /METF .1000 CD	NO	SI	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	8
59	6632	NO	F	52	M	METFORM NA 500 MG / GLIBENCLAM DA 2.5 MG	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	2	NO	4
60	608998	NO	M	74	M	GLIBCLAM DA .2. 5/ METF .BID	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	6
61	606288	NO	F	42	A	GLIBE 5/ MET . 850 PM	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	2	NO	2
62	47222	NO	M	47	M	GLIBE . 5 BID /METF .1000 CD	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	2	NO	4
63	36642	NO	F	74	M	METF . 850 BID	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	2	NO	16
64	540824	NO	M	47	M	METFORM NA 500 MG / GLIBENCLAM DA 2.5 MG	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	2	NO	3
65	519885	NO	M	52	M	GLIB 2.5 / METF 500 CD	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	12
66	549911	NO	F	69	M	METF 1000 CD	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	7
67	519858	NO	F	60	M	L 20	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	8
68	553852	NO	F	76	M	L 10 V PM	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	4
69	22779	NO	F	52	I	NPH 30	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	10
70	518119	NO	F	70	M	L 40 PM	NO	SI	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	15
71	520429	NO	F	49	M	GLIBE2 . 5 /METF 5000/ METF .850	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	4
72	12090	NO	M	60	M	GLIBE . 5 CD /METF .850 CD	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	3
73	53497	NO	M	68	M	L 30	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	18
74	15156	NO	F	84	M	L 25PM	SI	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	9
75	539890	NO	M	56	M	L 20	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	2	NO	12

Formulario	Historia Clínica	Hipoglucemia	Sexo	Edad	Raza	Tratamiento	Uso Incorrecto de Dosis	Uso incorrecto de posología	Ejercicios	Comidas Irregulares	Antecedentes Hipoglucémicos	Uso de Otros Fármacos	Comorbilidad	Mortalidad	Tipo de Diabetes	Alcohol	Duración Enfermedad
76	61668	NO	M	73	M	L.30 PM	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	2	NO	20
77	3459	NO	M	64	M	L.30 PM	SI	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	20
78	14071	NO	F	55	M	NPH30	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	8
79	56925	NO	F	58	M	L 20	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	4
80	15875	NO	M	62	M	L.30 PM	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	NO	2	NO	16
81	559000	NO	M	77	M	L 20	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	12
82	52906	NO	M	59	A	L.10 PM	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	4
83	6007	NO	F	64	M	L.30 PM	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	2	NO	16
84	591888	NO	F	73	M	NPH 15	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	12
85	10118	NO	F	58	M	NPH70/L 70PM	NO	SI	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	14
86	48805	NO	F	57	M	NPH 10 / 30PM	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	6
87	28198	NO	M	45	M	NPH 20	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	2	NO	12
88	60698	NO	F	71	M	METF . 850 / NPH 30PM	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	12
89	33247	NO	F	45	M	GLIB . 2.5 / METF .500 /L 40 PM	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	2	NO	12
90	542882	NO	M	40	M	METF .1000 / L 30	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	7
91	551276	NO	M	64	M	NPH 15 /L 15 PM	NO	SI	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	20
92	38707	NO	M	79	M	NPH 40/L 40	SI	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	10
93	552214	NO	M	52	M	METF100 BID/L 20 PM	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	6
94	56213	NO	M	73	M	METF100 BID/L 50 PM	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	2	NO	5
95	682	NO	F	73	M	INSULINA NPH 20	SI	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	6
96	66885	NO	F	65	M	INSULINA L 20 PM/ GLIB 2.5 / METF 500 AM	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	10
97	552729	NO	F	47	M	GLIBE . 2. 5/ MET 500 PM	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	2	NO	4
98	45270	NO	F	84	I	GLIBE . 5/ MET 850 AM	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	8
99	48544	NO	M	56	M	GLIBE .2. 5/ MET 500 AM / METF .1000PM	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	6
100	552428	NO	M	60	M	INSULINA NPH 8	NO	SI	NO	NO	NO	SI	SI	NO	2	NO	19

