



## Factores de riesgo asociados con episodios de hipoglucemia grave en pacientes diabéticos

### RESUMEN

**Antecedentes:** la hipoglucemia es una complicación aguda frecuente en los pacientes con diabetes mellitus y conlleva un efecto negativo en la morbilidad, mortalidad y la calidad de vida de estos pacientes.

**Objetivos:** identificar los factores de riesgo asociados con episodios de hipoglucemia grave en pacientes con diabetes mellitus.

**Material y método:** estudio de casos y controles hospitalarios. Se incluyeron 58 pacientes diabéticos que ingresaron al servicio de urgencias con diagnóstico de hipoglucemia grave y 63 pacientes diabéticos controles. Mediante regresión logística binaria se estudió el efecto de covariables clínicas, demográficas y de laboratorio para la aparición de hipoglucemia grave.

**Resultados:** el promedio de edad de los pacientes fue de  $63 \pm 13$  años, 66.1% ( $n = 80$ ) era del sexo femenino y 95% tenía diabetes mellitus tipo 2. Los factores de riesgo asociados con hipoglucemia grave fueron: edad con OR de 1.12 (IC 95% 1.05-1.20;  $p = 0.01$ ), administración de secretagogos con OR de 9.92 (IC 95% 1.56-63.22;  $p = 0.02$ ), administración de insulina NPH con OR de 131.99 (IC 95% 8.5-2,049.9;  $p = 0.01$ ) y número de eventos previos de hipoglucemia con OR de 26.33 (IC 95% 3.92-176.71;  $p = 0.01$ ). Los factores protectores contra hipoglucemia grave fueron: el seguimiento previo por un médico internista con OR de 0.07 (IC 95% 0.01-0.35;  $p = 0.01$ ) y por un endocrinólogo con OR de 0.01 (IC 95% 0.00-0.40;  $p = 0.02$ ).

**Conclusiones:** los factores de riesgo de hipoglucemia grave fueron: edad, evento previo de hipoglucemia, administración de insulina NPH y secretagogos. De manera interesante, el nivel de especialización del médico en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tuvo un papel importante en la reducción del riesgo de hipoglucemia.

**Palabras clave:** diabetes mellitus, hipoglucemia, factores de riesgo.

## Risk Factors Related to Severe Hypoglycemia Episodes in Diabetic Patients

### ABSTRACT

**Background:** Hypoglycemia is a frequent complication in patients with diabetes mellitus. Furthermore it has a negative impact on morbidity, mortality and quality of life of these patients.

Edgar Dehesa-López<sup>1</sup>  
Ismael Manzanarez-Moreno<sup>2</sup>  
Alberto Quintero-Pérez<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna. Director de Investigación. Centro de Investigación y Docencia en Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa.

<sup>2</sup> Residente de cuarto año de Medicina Interna.

<sup>3</sup> Director General.

Hospital Civil de Culiacán.

Recibido: 17 de febrero 2014

Aceptado: 29 de mayo 2014

**Correspondencia:** Dr. Edgar Dehesa López  
Eustaquio Buelna 91  
80030 Culiacán, Sinaloa, México  
dredgardehesa@gmail.com

**Este artículo debe citarse como**

Dehesa-López E, Manzanarez-Moreno I, Quintero-Pérez A. Factores de riesgo asociados con episodios de hipoglucemia grave en pacientes diabéticos. Med Int Mex 2014;30:407-418.

**Objective:** To identify risk factors associated with episodes of severe hypoglycemia in patients with diabetes mellitus.

**Material and method:** A case-control study was performed including 58 patients with diabetes mellitus who were admitted to the emergency department with a diagnosis of severe hypoglycemia and 63 controls diabetic patients. Binary logistic regression was used to study the effect of clinical, demographic and laboratorial characteristics for severe hypoglycemia risk.

**Results:** Mean age was  $63 \pm 13$  years, 66.1% ( $n = 80$ ) were female and 95% had diabetes mellitus 2. Risk factors associated with severe hypoglycemia were: age with OR of 1.12 (95% CI 1.05-1.20;  $p = 0.01$ ), administration of secretagogues with OR of 9.92 (95% CI 1.56-63.22;  $p = 0.02$ ), administration of NPH insulin with OR of 131.99 (95% IC 8.5-2,049.9;  $p = 0.01$ ) and number of previous hypoglycemic events with OR 26.33 (95% IC 3.92-176.71;  $p = 0.01$ ). Protective factors against severe hypoglycemia were: previous follow up by internal medicine doctor with OR of 0.07 (95% CI 0.01-0.35;  $p = 0.01$ ) and previous follow up by endocrinologist with OR of 0.01 (95% CI 0.00-0.40;  $p = 0.02$ ).

**Conclusions:** Risk factors for severe hypoglycemia were: age, previous hypoglycemic event, administration of NPH insulin and secretagogues. Interestingly, follow up by specialist doctor had an important role in reducing the risk of severe hypoglycemia.

**Key words:** diabetes mellitus, hypoglycemia, risk factors.

## ANTECEDENTES

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica con alta prevalencia que en la actualidad afecta a 347 millones de personas en todo el mundo.<sup>1</sup> En México, la Encuesta Nacional de Salud (ENSANUT) del año 2012 reportó 6.4 millones de personas con el diagnóstico de diabetes mellitus, que corresponde a una prevalencia de 9.2% en la población adulta.<sup>2</sup> Constituye un problema grave de salud pública debido a su alta prevalencia, elevados costos derivados de su atención médica y, sobre todo, por el efecto negativo de sus complicaciones crónicas en la morbilidad, mortalidad y calidad de vida de los pacientes.<sup>3-6</sup> Por este motivo, el objetivo final del tratamiento en estos pacientes es alcanzar y mantener el control glucémico para evitar

complicaciones crónicas.<sup>7</sup> Sin embargo, esta conducta terapéutica expone a estos pacientes al riesgo de hipoglucemia.<sup>8</sup>

La hipoglucemia grave constituye una verdadera emergencia médica que requiere la detección y tratamiento oportunos para prevenir el daño orgánico en el cerebro. La incidencia reportada de esta complicación en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 es de 115 a 320 episodios por cada 100 pacientes al año y de 35 a 70 episodios por cada 100 pacientes con el tipo 2 al año<sup>9,10</sup> con mortalidad de 4 a 10% atribuida a esta complicación.<sup>11-14</sup> Además, se ha comprobado que aumenta el riesgo de muerte cardiovascular<sup>15-17</sup> y disminuye la calidad de vida de los pacientes.<sup>18</sup> Debido a su efecto negativo en el pronóstico de los pacientes con diabetes mellitus, resulta de



gran importancia la identificación de los factores de riesgo asociados con esta complicación. El conocimiento de éstos permitirá, por un lado, reconocer de manera temprana a los pacientes en riesgo y, por otro lado, implementar acciones preventivas que impliquen un mejor pronóstico.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de casos y controles hospitalarios en el que se incluyeron 58 pacientes diabéticos que ingresaron al servicio de urgencias con el diagnóstico de hipoglucemia grave según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes:<sup>19</sup> glucosa central o capilar menor de 70 mg/dL acompañada de datos clínicos y que haya requerido la asistencia de otra persona para administrar carbohidratos, glucagón u otra acción de reanimación. El estudio se efectuó de enero a diciembre de 2013 en el Hospital Civil de Culiacán. Se recabaron variables epidemiológicas (edad, sexo, nivel de educación), clínicas (tipo de diabetes mellitus, comorbilidades, índice de masa corporal, antecedente de hipoglucemia, actividades de educación para la salud realizadas por el médico tratante antes del episodio de hipoglucemia grave), de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, HA1C, tasa de filtración glomerular estimada) y terapéuticas (tipo de atención médica previa al episodio de hipoglucemia, tratamiento hipoglucemiante previo), que se compararon con las características de 63 pacientes diabéticos controles hospitalarios incidentes. Se recabaron, además, las características clínicas, de evolución y pronóstico del episodio de hipoglucemia grave. Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central (medias) y de dispersión de los datos (desviación estándar) para variables continuas y frecuencias y proporciones para variables categóricas. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba t de Student para grupos independientes en el caso de variables continuas y mediante la prueba  $\chi^2$  en el caso de variables categóricas. El estudio de los factores

de riesgo independientes de hipoglucemia grave se realizó mediante análisis de regresión logística multivariado en el que se incluyeron, a través del método *forward*, los factores que resultaron estadísticamente significativos en el análisis univariado. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo. El tamaño de la muestra se calculó para una proporción de exposición de los factores de riesgo estudiados de 50% en los casos, con una relación caso-control de 1:1, para estimar un *odds ratio*  $>3$ , con poder estadístico de 80% y un error alfa de 0.05, que resultó en una muestra total de 116 pacientes ( $n = 58$  casos y  $n = 58$  controles).

## RESULTADOS

### Características generales de la población

Se incluyeron en el estudio 121 pacientes, con promedio de edad de  $63 \pm 13$  años; 66.1% ( $n = 80$ ) era del sexo femenino. La diabetes mellitus tipo 2 fue el tipo de diabetes más observado en nuestra población con 95% ( $n = 115$ ) de los casos y el tiempo promedio de evolución fue de  $11 \pm 9$  años. El 82.6% ( $n = 100$ ) tenía algún tipo de comorbilidad, las más frecuentes fueron: hipertensión arterial sistémica (72.7%,  $n = 88$ ), dislipidemia (14.9%,  $n = 18$ ), antecedente personal de toxicomanía (13.2%,  $n = 16$ ) y cardiopatía isquémica (9.9%,  $n = 12$ ). Asimismo, en relación con el nivel educativo de nuestra población, 20.2% ( $n = 23$ ) era analfabeto, 48.3% ( $n = 55$ ) tenía educación primaria o inferior y únicamente 9.6% ( $n = 11$ ) tenía educación profesional. El resto de las características generales de la población se muestra en el Cuadro 1.

### Atención médica y tratamiento hipoglucemiante

En relación con el seguimiento médico que los pacientes recibían antes del episodio de hipoglucemia grave; 45.4% ( $n = 54$ ) de los pacientes acudía a control con un médico general y 54.6%

**Cuadro 1.** Características generales de la población de estudio

Variables	Núm. (121)	Porcentaje
Edad (años)	63 ± 13	
Sexo (M/F)	41/80	33.9/66.1
<b>Tipo de diabetes</b>		
Tipo 1	6	5
Tipo 2	115	95
Tiempo de evolución (años)	11 ± 9	
<b>Comorbilidades</b>		
Hipertensión arterial	88	72.7
Cardiopatía isquémica	12	9.9
Insuficiencia cardíaca	6	5
EPOC	8	6.6
Dislipidemia	18	14.9
Trastorno depresivo	6	5
Enfermedad renal crónica	7	5.8
Cirrosis hepática	1	0.8
Toxicomanías	16	13.2
Tabaquismo	4	25
Alcoholismo	1	6.2
<b>Nivel educativo</b>		
Sin escolaridad	23	20.2
Primaria incompleta	19	16.7
Primaria completa	36	31.6
Secundaria	15	13.2
Preparatoria	10	8.8
Profesional	11	9.6

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

( $n = 65$ ) con algún médico especialista. De estos últimos pacientes, 60% ( $n = 39$ ) era atendido por un médico internista, 24.6% ( $n = 16$ ) por un endocrinólogo y 15.4% ( $n = 10$ ) por algún otro médico especialista.

Los fármacos sensibilizadores de insulina fueron los hipoglucemiantes administrados con más frecuencia en nuestra población con 72.7% ( $n = 88$ ) de los casos, de los que 90% ( $n = 80$ ) correspondía a metformina. La segunda familia de hipoglucemiantes prescritos con más frecuencia fueron los secretagogos de insulina con 47.1% ( $n = 57$ ), de los que 94.7% ( $n = 54$ ) correspondía a glibenclamida. La insulina fue el tercer tipo de hipoglucemiante más frecuentemente

administrado en nuestra población con 27.3% ( $n = 33$ ) de los casos, de los que 63.6% ( $n = 21$ ) correspondía a insulina NPH. El 6.6% ( $n = 8$ ) de la población recibía tratamiento con un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) y 3.3% con un inhibidor de la alfa glucosidasa.

En relación con los esquemas de tratamiento previamente administrado a la población de estudio, 47.2% ( $n = 57$ ) recibía un esquema de monoterapia, el esquema con un fármaco sensibilizante fue el más prescrito (45.6%,  $n = 26$ ), seguido de la insulina como monoterapia (36.8%,  $n = 21$ ) y un fármaco secretagogo (17.6%,  $n = 10$ ). Asimismo, 52.8% ( $n = 64$ ) de los pacientes recibía un esquema de tratamiento farmacológico combinado, la combinación de un fármaco secretagogo y un sensibilizante fue la más frecuente en nuestra población con 68.7% ( $n = 44$ ), seguida de la combinación de un fármaco sensibilizante e insulina con 12.5% ( $n = 8$ ) de los casos. El resto de las frecuencias y modalidades de tratamiento combinado se muestra en el Cuadro 2.

#### Características de laboratorio de la población

En el Cuadro 3 se muestran las características de laboratorio de la población estudiada. El promedio de hemoglobina fue de  $12 \pm 1.9$  g/dL, glucosa sérica  $156 \pm 148$  mg/dL, hemoglobina glucosilada  $8.1 \pm 2$ , creatinina sérica  $1.2 \pm 0.9$  mg/dL, IMC  $28.5 \pm 6.9$  y tasa de filtración glomerular estimada por la fórmula MDRD  $75.2 \pm 36$  mL/min.

#### Características del episodio de hipoglucemia grave

De los pacientes estudiados ( $n = 121$ ), 47.9% ( $n = 58$ ) fueron casos de hipoglucemia grave y 52.1% ( $n = 63$ ) pacientes controles. Todos los pacientes con hipoglucemia grave mostraron la tríada de Whipple. Los síntomas de



**Cuadro 2.** Esquemas de tratamiento hipoglucemiante de la población estudiada ( $n = 121$ )

Esquema de tratamiento hipoglucemiante	Núm. (%)
<b>Monoterapia</b>	57 (47.2)
Secretagogo	10 (17.5)
Sensibilizador	26 (45.6)
Insulina	21 (36.8)
<b>Tratamiento combinado</b>	64 (52.8)
Secretagogo + sensibilizante	44 (68.7)
Sensibilizante + insulina	8 (12.5)
Secretagogo + sensibilizante + IAGC	3 (4.7)
Secretagogo + sensibilizante + incretinas	2 (3)
Sensibilizante + incretina	2 (3)
Sensibilizante + incretina + insulina	2 (3)
Secretagogo + sensibilizante + insulina	2 (3)
Sensibilizante + IAGC	1 (1.5)

IAGC: inhibidor de la alfa-glucosidasa.

**Cuadro 3.** Características de laboratorio de la población

Variable	Media $\pm$ desviación estándar
Hemoglobina (g/dL)	12 $\pm$ 1.9
Leucocitos (mm <sup>3</sup> )	10,465 $\pm$ 6,305
Plaquetas (mm <sup>3</sup> )	283,333 $\pm$ 95,886
Glucosa (mg/dL)	156 $\pm$ 148
Hb1Ac (%)	8.1 $\pm$ 2
Urea (mg/dL)	45.8 $\pm$ 33.5
Creatinina (mg/dL)	1.2 $\pm$ 0.9
TFGe (mL/min/1.73m <sup>2</sup> SC)	75.2 $\pm$ 36
Sodio (meq/L)	137 $\pm$ 6
Potasio (meq/L)	4.5 $\pm$ 0.8
AST (U/L)	31 $\pm$ 15
ALT (U/L)	27 $\pm$ 9
Bilirrubina total (mg/dL)	0.6 $\pm$ 0.2
Albúmina (g/dL)	3.6 $\pm$ 0.9
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28.5 $\pm$ 6.9

Hb1Ac: hemoglobina glucosilada; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; IMC: índice de masa corporal; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada por la fórmula MDRD.

neuroglucopenia fueron los más observados con 77.6% ( $n = 45$ ) de los casos, de los que 20.7% ( $n = 12$ ) correspondía a un estado de coma. Por el contrario, los síntomas adrenérgicos afectaron únicamente a 22.4% ( $n = 13$ ) de los pacientes.

En relación con la evolución del episodio de hipoglucemia, de los pacientes con hipoglucemia grave con síntomas de neuroglucopenia al ingreso, 98.3% ( $n = 57$ ) tuvo recuperación neurológica posterior a las medidas terapéuticas, con tiempo promedio de hospitalización de  $12 \pm 10$  horas. La mortalidad observada en la población estudiada fue de 1.7% ( $n = 1$ ), que corresponde al caso sin recuperación neurológica posterior al episodio de hipoglucemia grave.

### Comparación de las características entre los grupos

#### Características generales

Al comparar las características generales entre los pacientes con y sin hipoglucemia grave se observó que los pacientes con hipoglucemia tenían un promedio de edad mayor ( $68 \pm 13$  vs  $58 \pm 12$   $p = 0.01$ ), mayor afección del sexo femenino (77.6 vs 55.6%,  $p = 0.01$ ) y mayor tiempo de evolución de la diabetes mellitus ( $15 \pm 9$  vs  $9 \pm 8$  años;  $p = 0.01$ ) en comparación con el grupo control. En las demás características comparativas que se muestran en el Cuadro 4 no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

#### Características de atención médica y tratamiento

En la comparación del tipo de atención médica que recibían los pacientes observamos que los sujetos con hipoglucemia eran atendidos principalmente por un médico general (67.2 vs 23.8%;  $p = 0.01$ ), a diferencia de los pacientes del grupo control, que eran atendidos en mayor proporción por un médico especialista (76.2 vs 32.8%;  $p = 0.01$ ). En este sentido, la proporción de pacientes atendidos por un médico especialista (medicina interna u otras especialidades) y endocrinólogo fue mayor en el grupo control que en el grupo de pacientes con hipoglucemia (55.6 vs 24.1%;  $p = 0.01$  y 20.6 vs 8.6%;  $p = 0.01$ , respectivamente).

**Cuadro 4.** Comparación de las características generales entre pacientes diabéticos con y sin hipoglucemia grave

Variables	Sin hipoglucemia (n = 63)	Con hipoglucemia (n = 58)	P
	Núm. (%)	Núm. (%)	
Edad (años)	58 ± 12	68 ± 13	0.01
Sexo (M/F)	28/35 (44.4/55.6)	13/45 (22.4/77.6)	0.01
<b>Tipo de diabetes</b>			
Tipo 1	2 (3.2)	4 (6.9)	NS
Tipo 2	61 (96.8)	54 (93.1)	NS
Tiempo de evolución (años)	9 ± 8	15 ± 9	0.01
<b>Comorbilidades</b>			
Hipertensión arterial	51 (81)	49 (84.5)	NS
Hipertensión arterial	42 (66.7)	46 (79.3)	NS
Cardiopatía isquémica	5 (7.9)	7 (12.1)	NS
Insuficiencia cardíaca	3 (4.8)	3 (5.2)	NS
EPOC	4 (6.3)	4 (6.9)	NS
Dislipidemia	13 (20.6)	5 (8.6)	NS
Trastorno depresivo	1 (1.6)	5 (8.6)	NS
Enfermedad renal crónica	5 (7.9)	2 (3.4)	NS
Cirrosis hepática	0	1 (1.7)	NS
Toxicomanías	6 (9.5)	10 (17.2)	NS
<b>Nivel educativo</b>			
Sin escolaridad	8 (12.7)	15 (25.9)	NS
Primaria incompleta	13 (20.6)	9 (15.5)	NS
Primaria completa	18 (28.6)	21 (36.2)	NS
Secundaria	9 (14.3)	7 (12.1)	NS
Preparatoria	6 (9.5)	4 (6.9)	NS
Profesional	9 (14.3)	2 (3.4)	NS

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Al comparar el tratamiento farmacológico entre los grupos observamos que los pacientes con hipoglucemia recibían con mayor frecuencia un fármaco hipoglucemiante secretagogo (62.1 vs 39.7%;  $p = 0.01$ ), a diferencia de los pacientes del grupo control que recibían con mayor frecuencia un fármaco sensibilizador (82.5 vs 65.5%;  $p = 0.03$ ). Asimismo, la linagliptina fue la incretina prescrita con más frecuencia a los pacientes del grupo control (100 vs 0%;  $p = 0.01$ ). En relación con el esquema de tratamiento, la insulina fue el esquema de monoterapia administrado con más frecuencia a los pacientes con hipoglucemia (57.7 vs 19.3%,  $p = 0.01$ ), a diferencia de los pacientes controles cuyo tratamiento monoterápico prescrito con más frecuencia fue un sensibilizador

de insulina (64.5 vs 23%;  $p = 0.01$ ). Una mayor proporción de pacientes con hipoglucemia recibía insulina NPH en comparación con el grupo control (100 vs 25%;  $p = 0.01$ ), a diferencia del grupo control que recibía con más frecuencia insulina lenta (75 vs 0%;  $p = 0.01$ ). Al comparar el esquema de tratamiento combinado entre los grupos observamos una proporción mayor de pacientes tratados con un fármaco secretagogo más un sensibilizador (81.4 vs 56.3%;  $p = 0.03$ ) en el grupo con hipoglucemia y de la combinación de insulina con un sensibilizador en el grupo control (21.9 vs 3.1%;  $p = 0.02$ ). En el resto de las comparaciones terapéuticas que se muestran en el Cuadro 5 no se observaron diferencias estadísticamente significativas.



**Cuadro 5.** Comparación del tratamiento farmacológico y esquemas de tratamiento entre pacientes diabéticos con y sin hipoglucemia

Variables	Sin hipoglucemia n = 63 Núm. (%)	Con hipoglucemia n = 58 Núm. (%)	P
<b>Secretagogos</b>	25 (39.7)	36 (62.1)	0.01
Glibenclamida	22 (88)	36 (100)	0.06
Glimepirida	3 (12)	0	NS
<b>Sensibilizadores</b>	52 (82.5)	38 (65.5)	0.03
Metformina	45 (86.5)	37 (97.4)	NS
Pioglitazona	6 (11.5)	1 (2.6)	NS
Rosiglitazona	1 (2)	0	NS
<b>Inhibidores de la alfa glucosidasa</b>	2 (3.2)	2 (3.4)	NS
Acarbosa	2 (100)	2 (100)	NS
<b>Incretinas</b>	6 (9.5)	2 (3.4)	NS
Vildagliptina	0	1 (50)	NS
Linagliptina	6 (100)	0	0.01
Sitagliptina	0	1 (50)	NS
<b>Insulina</b>	16 (25.4)	17 (29.3)	NS
NPH	4 (25)	17 (100)	0.01
Lenta	12 (75)	0	0.01
<b>Esquemas de tratamiento</b>			
<b>Monoterapia</b>	31 (49.2)	26 (44.8)	NS
Secretagogo	5 (16.2)	5 (19.3)	NS
Sensibilizador	20 (64.5)	6 (23)	0.01
Insulina	6 (19.3)	15 (57.7)	0.01
<b>Terapia combinada</b>	32 (50.7)	32 (55.2)	NS
Secretagogo + sensibilizante	18 (56.3)	26 (81.4)	0.03
Sensibilizante + insulina	7 (21.9)	1 (3.1)	0.02
Secretagogo + sensibilizante + IAGC	1 (3.2)	2 (6.2)	NS
Secretagogo + sensibilizante + incretinas	0	2 (6.2)	NS
Sensibilizante + incretina	2 (6.2)	0	NS
Sensibilizante + incretina + insulina	2 (6.2)	0	NS
Secretagogo + sensibilizante + insulina	1 (3.1)	1 (3.1)	NS
Sensibilizante + IAGC	1 (3.1)	0	NS

IAGC: inhibidor de la alfa glucosidasa.

#### Características de laboratorio

Los pacientes con hipoglucemia tenían una cifra menor de hemoglobina ( $11.2 \pm 2$  vs  $12.7 \pm 1.6$  g/dL;  $p = 0.01$ ), glucosa sérica ( $42 \pm 11$  vs  $214 \pm 121$  mg/dL;  $p = 0.01$ ), hemoglobina glucosilada ( $7.3 \pm 1.2$  vs  $8.7 \pm 2.2\%$ ;  $p = 0.01$ ), tasa de filtra-

ción glomerular estimada por la fórmula MDRD ( $63.3 \pm 32.4$  vs  $86.2 \pm 35.9$  mL/min;  $p = 0.01$ ) e IMC ( $26.2 \pm 3.6$  vs  $30.3 \pm 8.2$ ;  $p = 0.01$ ) en comparación con el grupo control. En el resto de las características de laboratorio que se muestran en el Cuadro 3 no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

### Factores de riesgo asociados con hipoglucemia grave

En el Cuadro 6 se muestran los factores de riesgo asociados con la hipoglucemia grave incluidos en el análisis de regresión logística. Los factores que en el análisis univariado se asociaron con mayor riesgo de hipoglucemia grave fueron: la edad con OR de 1.07 (IC 95% 1.03-1.10;  $p = 0.01$ ), el sexo femenino con OR de 2.77 (IC 95% 1.25-6.12;  $p = 0.01$ ), el número de eventos de hipoglucemia previos con OR de 8.74 (IC 95% 2.72-28.11;  $p = 0.01$ ), la administración de hipoglucemiantes secretagogos de insulina con OR de 2.49 (IC 95% 1.20-5.17;  $p = 0.01$ ), tasa de filtración glomerular estimada por la fórmula MDRD  $<60$  mL/min/m<sup>2</sup> SC con OR de 2.68 (IC 95% 1.26-5.68;  $p = 0.01$ ) y la administración de insulina NPH con OR de 6.10 (IC 95% 1.92-19.5;  $p = 0.01$ ). Asimismo, el seguimiento médico por parte de un especialista se asoció con disminución del riesgo de padecer un episodio de hipoglucemia grave con OR de 0.15 (IC 95% 0.07-0.34;  $p = 0.01$ ), al igual que la administración de insulina lenta con OR de 0.07 (IC 95% 0.01-0.59;  $p = 0.01$ ). El resto de los factores de riesgo estudiados en el análisis univariado se muestra en el Cuadro 6.

En el análisis multivariado los factores que se mantuvieron como factores de riesgo independientes de hipoglucemia grave fueron: la edad con OR de 1.12 (IC 95% 1.05-1.20;  $p = 0.01$ ), la administración de secretagogos con OR de 9.92 (IC 95% 1.56-63.22;  $p = 0.02$ ), la administración de insulina NPH con OR de 131.99 (IC 95% 8.5-2,049.9;  $p = 0.01$ ), el número de eventos previos de hipoglucemia con OR de 26.33 (IC 95% 3.92-176.71;  $p = 0.01$ ). Por otro lado, los factores protectores independientes contra hipoglucemia fueron: el seguimiento previo por un médico internista u otro especialista con OR de 0.07 (IC 95% 0.01-0.35;  $p = 0.01$ ) y por un médico endocrinólogo con OR de 0.01 (IC

95% 0.00-0.40;  $p = 0.02$ ) en relación con el seguimiento médico otorgado por un médico general (Cuadro 6).

### DISCUSIÓN

El objetivo final del tratamiento en los pacientes con diabetes mellitus es alcanzar y mantener el control glucémico para evitar complicaciones crónicas. Sin embargo, esta conducta terapéutica conlleva el riesgo de episodios recurrentes de hipoglucemia durante el curso de la enfermedad, mismos que tienen un efecto negativo en la morbilidad, mortalidad y calidad de vida de estos pacientes.

En este trabajo se estudiaron los factores demográficos, clínicos, de laboratorio y farmacológicos asociados con la hipoglucemia grave en 121 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus. En nuestro estudio, la edad se mantuvo como factor de riesgo independiente de hipoglucemia grave en el análisis multivariado, con aumento del riesgo de 6% por cada año de edad (OR=1.06; IC 95% 1.01-1.12;  $p = 0.01$ ), que concuerda con lo reportado en la bibliografía médica. En el análisis *post hoc* del estudio ACCORD que incluyó a 10,209 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, la edad fue un factor de riesgo independiente de hipoglucemia grave con OR de 1.003 (IC 95% 1.02-1.05;  $p = 0.0001$ ).<sup>20</sup> Asimismo, Shorr y su grupo, en una cohorte retrospectiva de 19,322 pacientes con diabetes mellitus que recibían tratamiento con sulfonilureas o insulina, documentaron 586 episodios de hipoglucemia grave y la edad avanzada se asoció de manera independiente con la hipoglucemia grave con un riesgo relativo de 1.8 (IC 95% 1.4-2.3;  $p < 0.05$ ).<sup>21</sup>

Asimismo, en nuestros resultados el antecedente de un episodio de hipoglucemia en los seis meses previos se asoció con 14 veces más riesgo de un nuevo episodio de hipoglucemia grave en



**Cuadro 6.** Factores de riesgo de hipoglucemia grave incluidos en el análisis univariado y multivariado de regresión logística

Variables	OR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
<b>Análisis univariado</b>				
Edad (años)	1.07	1.03	1.10	0.01
Sexo (mujer)	2.77	1.25	6.12	0.01
Tipo de diabetes mellitus (tipo 1 vs 2)	2.26	0.40	12.83	0.35
Enfermedad renal crónica (sí/no)	2.68	1.26	5.68	0.01
Nivel educativo bajo (educación primaria)	1.32	0.63	2.75	0.46
Insulina NPH (sí/no)	6.10	1.91	19.5	0.01
Insulina lenta (sí/no)	0.07	0.01	0.59	0.01
Administración de secretagogos (sí/no)	2.49	1.20	5.17	0.01
Tratamiento combinado (vs monoterapia)	1.19	0.58	2.44	0.63
Episodios previos de hipoglucemia (número)	8.74	2.72	28.11	0.01
Médico tratante (especialista vs médico general)	0.15	0.07	0.34	0.01
<b>Análisis multivariado</b>				
Edad (años)	1.12	1.05	1.20	0.01
Sexo (mujer)	1.89	0.44	8.10	0.39
TFGe <60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> SC (sí/no)	1.33	0.36	4.94	0.67
Administración de secretagogos (sí/no)	9.92	1.56	63.22	0.02
Insulina NPH (sí/no)	131.99	8.50	2049.9	0.01
Insulina lenta (sí/no)	0.2	0.00	28.39	0.52
Episodios previos de hipoglucemia (número)	26.33	3.92	176.71	0.01
Medicina interna/otros (vs médico general)	0.07	0.01	0.35	0.01
Endocrinólogo (vs médico general)	0.01	0.00	0.40	0.02

TFGe: tasa de filtración glomerular estimada por la fórmula MDRD.

comparación con los pacientes sin ese antecedente (OR = 14.33; IC 95% 3.6-56.9;  $p = 0.01$ ). Este hallazgo concuerda con lo reportado por Donnelly y su grupo, quienes estudiaron a 155 pacientes diabéticos durante un mes, en el que documentaron 572 episodios de hipoglucemia. En ese estudio, el antecedente de un episodio de hipoglucemia se asoció con aumento del riesgo de hipoglucemia con OR de 4.9 (IC 95% 1.5-13.6;  $p = 0.006$ ) en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y de 12.08 (IC 95% 5.2-27.8;  $p = 0.0001$ ) en los pacientes con diabetes mellitus 2 en comparación con los pacientes sin ese antecedente.<sup>9</sup> Duran y colaboradores, en su estudio de casos y controles realizado en México, que incluyó a 282 pacientes diabéticos tipo 2, documentaron

que el antecedente de hipoglucemia se asoció en el análisis multivariado con mayor riesgo de hipoglucemia sintomática con OR de 2.9 (IC 95% 1.3-6.5;  $p = 0.01$ ).<sup>22</sup> Las bases fisiopatológicas para tratar de explicar esta asociación es la “falla autonómica asociada con hipoglucemia” que ocurre después de un episodio de hipoglucemia o en los pacientes con un control intensivo de la glucemia, que se distingue por falla autonómica en los mecanismos fisiológicos contrarreguladores ante un caso de hipoglucemia y que puede predisponer a un círculo vicioso de episodios recurrentes de hipoglucemia.<sup>23-25</sup>

El tratamiento de la diabetes mellitus, incluidos la insulina y los hipoglucemiantes orales, se ha

asociado con mayor riesgo de hipoglucemia grave en la bibliografía médica. En este estudio analizamos el riesgo conferido por el tipo de insulina administrado y observamos que la insulina NPH fue la única que se mantuvo en el análisis multivariado como el principal factor de riesgo independiente de hipoglucemia grave con OR de 131.9 (IC 95% 8.50-2,049.9;  $p = 0.01$ ) en nuestra población. Sämman y colaboradores, en su estudio retrospectivo que incluyó a 373 pacientes diabéticos tipo 1 y 4,481 pacientes con diabetes mellitus 2, también informaron que la administración de insulina aumentó el riesgo de un episodio de hipoglucemia grave con OR de 3.4 (IC 95% 1.3-8.9;  $p = 0.01$ ).<sup>26</sup> Asimismo, en el análisis *post hoc* del estudio ACCORD que incluyó a 10,209 pacientes con diabetes mellitus 2, el tratamiento con cualquier tipo de insulina se asoció con mayor riesgo de hipoglucemia grave con razón de riesgo de 1.95 a 4.08 en los diferentes modelos de regresión múltiple analizados por los autores.<sup>20</sup>

Los hipoglucemiantes orales y en especial los secretagogos de insulina de acción prolongada (glibenclamida en 94.7% de nuestra población) se han asociado con mayor riesgo de hipoglucemia grave. En nuestro estudio, la administración de secretagogos de insulina aumentó nueve veces el riesgo de hipoglucemia grave. Sthal y su grupo realizaron un estudio comunitario en el que compararon la incidencia de hipoglucemia grave en pacientes diabéticos tratados con una sulfonilurea de larga vs corta acción. La administración de una sulfonilurea de acción prolongada aumentó el riesgo de hipoglucemia grave con OR de 3.01 (IC 95% 1.35-6.77;  $p < 0.05$ ) en comparación con una sulfonilurea de acción corta.<sup>27</sup>

Por otro lado, en el análisis *post hoc* del estudio ACCORD comentado, la administración de sulfonilureas aumentó el riesgo de hipoglucemia grave en los pacientes del brazo de

tratamiento intensivo del estudio con OR de 2.29 ( $p = 0.03$ ).

Un hallazgo interesante en nuestro estudio fue el efecto protector del tipo de seguimiento médico que el paciente recibía previamente al episodio de hipoglucemia. En este sentido, el seguimiento por parte de un médico especialista se asoció con reducción de seis veces del riesgo de hipoglucemia grave en comparación con el seguimiento por un médico general. Incluso, observamos un gradiente de efecto en la reducción del riesgo de acuerdo con el tipo de médico especialista, la atención médica proporcionada por un médico endocrinólogo redujo mayormente el riesgo de hipoglucemia grave con OR de 0.03 (IC 95% 0.00-0.39;  $p = 0.01$ ). Esto concuerda con lo observado por Durán y su grupo en su estudio de casos y controles realizado en México, en el que la atención médica otorgada por un médico familiar se asoció con mayor riesgo de hipoglucemia con OR de 2.8 (IC 95% 1.02-7.9;  $p = 0.04$ ) en comparación con la atención otorgada por un médico especialista.<sup>22</sup>

El tipo de atención médica como factor de riesgo de hipoglucemia grave en los pacientes con diabetes mellitus se ha estudiado poco en los análisis multivariados de los diferentes estudios publicados respecto al tema. Este hecho probablemente ha minimizado o ignorado el verdadero efecto que tiene el tipo de atención médica en el riesgo de padecer un episodio de hipoglucemia. En nuestro estudio, el efecto protector del seguimiento médico por parte de un especialista podría explicarse parcialmente por la información de las encuestas acerca de acciones de educación para la salud realizadas por el médico. Se documentó que una mayor proporción de pacientes atendidos por el endocrinólogo recibían información de su enfermedad, los riesgos y la detección de un episodio de hipoglucemia en comparación con los pacientes atendidos por el médico internista



o el médico general (94.1 vs 89.8 vs 74.1%;  $p = 0.04$  y 88.2 vs 71.4 vs 59.3%;  $p = 0.06$ , tendencia estadística, respectivamente). Asimismo, una mayor proporción de pacientes atendidos por el endocrinólogo acudía regularmente a consulta de seguimiento en comparación con los pacientes atendidos por el médico internista o médico general (88.2 vs 75.5 vs 33.3%;  $p < 0.01$ , respectivamente). Otros factores que probablemente podrían explicar nuestros resultados, además de las acciones de educación para la salud, son la mayor experiencia y nivel de conocimientos por parte del médico especialista en el tratamiento de estos pacientes, que le permite detectar eficientemente a los pacientes en alto riesgo de hipoglucemia, ajustar la dosis de fármacos hipoglucemiantes e insulina y seleccionar el esquema de tratamiento más apropiado para cada paciente.

La mortalidad observada en nuestra población fue de 1.7% ( $n = 1$ ) que corresponde a la mortalidad reportada por otros autores. Fadini y su grupo reportaron una mortalidad de 1.6% debida a hipoglucemia grave en su estudio que incluyó a 2,656 pacientes diabéticos que ingresaron a un servicio de urgencias por un episodio de hipoglucemia.<sup>28</sup>

En relación con las debilidades de nuestro estudio, podemos resaltar que es un estudio de casos y controles hospitalarios, lo que podría haber condicionado un sesgo de selección en los pacientes del grupo control. Otro aspecto importante es la dificultad para analizar en este tipo de estudios el efecto de otros factores, como: la dosis de los hipoglucemiantes orales e insulina en pacientes con función renal normal y en pacientes con enfermedad renal crónica, el efecto de la alimentación, el ejercicio, el apego al tratamiento, entre otros, que pudieran contribuir al riesgo de hipoglucemia y que desgraciadamente no fue posible incluir en nuestro análisis. Sin embargo, consideramos que estas

deficiencias no invalidan los resultados observados en nuestro estudio.

## CONCLUSIONES

La hipoglucemia es una complicación aguda con efecto negativo en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con diabetes mellitus. En nuestro estudio, la edad, la administración de insulina NPH, de hipoglucemiantes secretagogos de insulina y el antecedente de un episodio de hipoglucemia fueron los factores que se asociaron con mayor riesgo de padecer un episodio de hipoglucemia grave. Por otro lado, el seguimiento por un médico especialista se asoció con disminución del riesgo de hipoglucemia grave, lo que podría reflejar la importancia de la experiencia y nivel de conocimientos del médico tratante en la reducción del riesgo de hipoglucemia grave. Por último, destaca la importancia de conocer los principales factores de riesgo de esta complicación, que le permita al médico tratante ponderar la relación riesgo-beneficio de hipoglucemia del tratamiento de cada paciente.

## REFERENCIAS

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011;378:31-40.
2. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, y col. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública 2012.
3. Alwan A, Armstrone T, Bettcher D, Branca F, et al: Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization 2011.
4. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001;44:14-21.
5. Mariotti S. Global data on visual impairments 2010. Geneva: World Health Organization 2012.
6. Roglic G, Unwin N, Bennett PH, Mathers C, et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care* 2005;28:2130-2135.

7. Standards of medical care in diabetes 2013. *Diabetes Care* 2013;36:11-66.
8. Genuth S, Nathan D, Shamon H, Fuddy H, et al. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC): Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care* 1999;22:99-111.
9. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med* 2005;22:749-755.
10. Heller SR, Choudhary P, Davies C, Emery C, et al. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007;50:1140-1147.
11. Patterson CC, Dahlquist G, Harjutsalo V, Joner G, et al. Early mortality in EURODIAB population-based cohorts of type 1 diabetes diagnosed in childhood since 1989. *Diabetologia* 2007;50:2439-2442.
12. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, et al: Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study research group. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007;356:1842-1852.
13. Feltbower RG, Bodansky HJ, Patterson CC, Parslow RC, et al. Acute complications and drug misuse are important causes of death for children and young adults with type 1 diabetes: results from the Yorkshire Register of Diabetes in Children and Young Adults. *Diabetes Care* 2008;31:922-926.
14. Skriverhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, Sandvik L, et al. Long-term mortality in a nation wide cohort of child hood onset type 1 diabetic patients in Norway. *Diabetologia* 2006;49:298-305.
15. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, et al. VADT investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-139.
16. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff D, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
17. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
18. Barendse S, Singh H, Frier BM, Speight J. The impact of hypoglycaemia on quality of life and related patient-reported outcomes in type 2 diabetes: a narrative review. *Diabet Med* 2012;29:293-302.
19. Seaquist E, Anderson J, Childs B, Cryer P, et al. Hypoglycemia and diabetes: A report of a workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1845-1859.
20. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, Seaquist E, et al: The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:5444.
21. 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;157:1681-1686.
22. Duran-Nah J, Rodríguez-Morales A, Smitheram J, Correa-Medina C. Risk factors associated with symptomatic hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus patients. *Revista de Investigación Clínica* 2008;60:451-458.
23. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:2272-2279.
24. Dagogo-Jack SE, Craft S, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. Recent antecedent hypoglycemia reduces autonomic responses to, symptoms of, and defense against subsequent hypoglycemia. *J Clin Invest* 1993;91:819-828.
25. Davis SN, Mann S, Briscoe VJ, Ertl AC, Tate DB. Effects of intensive therapy and antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes* 2009;58:701-709.
26. Samann A, Lehmann T, Heller T, Müller N, et al: A retrospective study on the incidence and risk factors of severe hypoglycemia in primary care. *Family Practice* 2013;30:290-293.
27. Stahl M, Berger W. Higher incidence of severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type 2 diabetic patients treated with long-acting *versus* short-acting sulphonylureas. *Diabet Med* 1999;16:586-590.
28. Fadini GP, Rigato M, Tiengo A, Avogaro A. Characteristics and mortality of type 2 diabetic patients hospitalized for severe iatrogenic hypoglycemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;84:267-272.