

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HIPOGLICEMIA Y SU RELACIÓN CON MORTALIDAD EN PACIENTES DE  
ENCAMAMIENTO Y UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE MEDICINA  
INTERNA**

**MARÍA ISABEL LUNA YAQUIÁN**

**Tesis**

**Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Medicina Interna  
Para obtener el grado de  
Maestra en Ciencias en Medicina Interna**

**Enero de 2014**



ESCUELA DE  
ESTUDIOS DE  
POSTGRADO

# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

**LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HACE CONSTAR QUE:**

La Doctora: María Isabel Luna Yaquián

Carné Universitario No.: 100019856

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Ciencias en Medicina Interna, el trabajo de tesis **"Hipoglicemia y su relación con mortalidad en pacientes de encamamiento y unidad de cuidados intensivos de medicina interna"**.

Que fue asesorado: Dr. Juan Pablo Moreira Díaz

Y revisado por: Dra. Vivian Karina Linares Leal MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para enero 2014.

Guatemala, 12 de noviembre de 2013

  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
Escuela de Estudios de Postgrado  
DIRECTOR  
USAC

**Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.**

Director

Escuela de Estudios de Postgrado

  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
Escuela de Estudios de Postgrado  
COORDINADOR GENERAL  
USAC

**Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.**

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Guatemala, 05 de junio de 2013

Doctor  
HENRY BRIONES ALVARADO  
Docente Responsable  
Maestría de Medicina Interna  
Departamento de Medicina Interna  
Hospital Roosevelt  
Presente

Estimado Doctor Briones:

Por este medio le informo que he sido ASESOR del trabajo de Investigación titulado "Hipoglicemia y su relación con mortalidad en pacientes de encamamiento y Unidad de Cuidados Intensivos de Medicina Interna", correspondiente a al estudiante María Isabel Luna Yaquián de la Maestría en Medicina Interna.

Por lo que apruebo el trabajo anteriormente mencionado para que proceda con los trámites correspondientes.

Sin otro particular, me suscribo de usted,

Atentamente,



Dr. Juan Pablo Moreira Diaz  
Médico y Cirujano  
Col. 10,789

DOCTOR JUAN PABLO MOREIRA DIAZ  
Médico Endocrinólogo  
Hospital Roosevelt  
ASESOR

Guatemala, 05 de junio de 2013

Doctor  
HENRY BRIONES ALVARADO  
Docente Responsable  
Maestría de Medicina Interna  
Departamento de Medicina Interna  
Hospital Roosevelt  
Presente

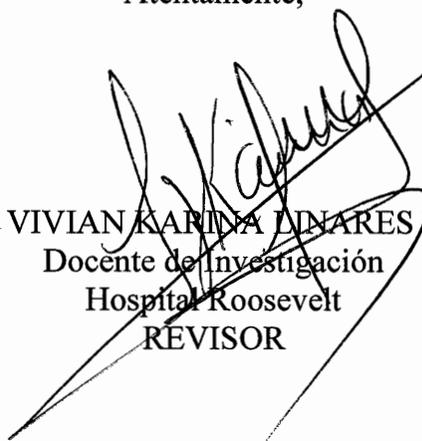
Estimado Doctor Briones:

Por este medio le informo que he sido REVISOR del trabajo de Investigación titulado "Hipoglicemia y su relación con mortalidad en pacientes de encamamiento y Unidad de Cuidados Intensivos de Medicina Interna", correspondiente a la estudiante María Isabel Luna Yaquián de la Maestría en Medicina Interna.

Por lo que apruebo el trabajo anteriormente mencionado para que proceda con los trámites correspondientes.

Sin otro particular, me suscribo de usted,

Atentamente,



DRA. VIVIAN KARINA LINARES LEAL  
Docente de Investigación  
Hospital Roosevelt  
REVISOR

## ÍNDICE

	Resumen	i
I.	Introducción	1
II.	Antecedentes	4
III.	Objetivos	12
IV.	Materiales y Métodos	13
V.	Resultados	20
VI.	Discusión y Análisis	24
IX.	Referencias	30
X.	Anexos	34

## ÍNDICE DE GRAFICAS

Gráfica 1: Tratamiento de Hipoglicemia	10
Gráfica 2: Incidencia de Muerte e Infección Nosocomial según Grupo de Estudio	21
Gráfica 3: Días de Estancia Hospitalaria según Grupo de Estudio	22

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Operacionalización de Variables	14
Tabla 2: Características Basales según Grupo de Estudio	20
Tabla 3: Tabla 2 x 2 para Mortalidad Hospitalaria	22
Tabla 4: Tabla 2 x 2 para Mortalidad a los Seis Meses	23
Tabla 5: Tabla 2 x 2 para Infección Nosocomial	23

## RESUMEN

### **Hipoglicemia y su Relación con Mortalidad en Pacientes de Encamamiento y Unidad de Cuidados Intensivos de Medicina Interna**

La Diabetes Mellitus representa un problema de salud mundial y nacional, y la hipoglicemia es una de sus más temidas complicaciones. Existe controversia en cuanto a los rangos glicémicos ideales, ya que se ha demostrado mayor mortalidad en pacientes que desarrollan hipoglicemia.

El objetivo del presente estudio fue determinar la incidencia de hipoglicemia en pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos y Encamamiento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt y determinar su mortalidad, comparándola con un grupo control sin hipoglicemia.

Es un estudio observacional de casos y controles. Se incluyó como grupo de estudio a 35 pacientes en quienes se documentó hipoglicemia, del 1 de enero al 30 de junio del 2011. Por cada sujeto de estudio se tomó un control que no desarrolló hipoglicemia. Se determinó la mortalidad intra-hospitalaria y a los seis meses de cada grupo.

Intrahospitalariamente fallecieron 10 pacientes (28.6%) del grupo de hipoglicemia y 3 (8.6%) del grupo control (RR 3.33; 95% CI, 1.00 – 11.09; P=0.0496). A los seis meses habían fallecido 15 pacientes (42.9%) del grupo de hipoglicemia, y 7 (20.0%) del grupo control (RR 2.14; CI 0.997 – 4.605; P=0.0509). Tres pacientes (8.6%) del grupo de hipoglicemia desarrollaron infección nosocomial durante el estudio, y ninguno del grupo control (RR 7.00; CI 0.37 – 130.70; P=0.1926). Se documentaron 10 re-hospitalizaciones en el grupo de hipoglicemia y 9 en los controles.

Este estudio demuestra que hay mayor riesgo de morir, aunque no estadísticamente significativo, en pacientes médicos que desarrollan hipoglicemia durante su estancia hospitalaria comparado con quienes no la realizan.

## I. INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus representa un problema de salud a nivel mundial que afecta a más de 124 millones de personas. En Estados Unidos existen aproximadamente 17.5 millones de personas con Diabetes, de los cuales el 90% son diabéticos tipo 2 y más de la mitad no han sido diagnosticados. En el año 2007 los costos de la diabetes alcanzaron 218 billones de dólares. Esto representa \$2,864 anuales por cada caso de diabetes no diagnosticado y \$9,975 anuales por cada caso de diabetes establecido.<sup>1</sup>

Aunque en América Central no existen estudios epidemiológicos de Diabetes Mellitus, un taller de vigilancia efectuado en la región por el Programa de Enfermedades No Transmisibles de la Organización Panamericana de la Salud estimó un total de 1,214,368 personas afectadas en Centro América, de las cuales 368,700 se encuentran en Guatemala. Un ejercicio de estimación de costos efectuado por la misma institución encontró que el costo de la diabetes ascendería a unos 4 mil millones de dólares.<sup>2</sup> Un estudio realizado en Villa Nueva en el año 2006 reportó una prevalencia de Diabetes Mellitus de 8.4% y de intolerancia a la glucosa de 23.6%. Llama la atención una mayor proporción de analfabetas, fumadores y obesos entre los diabéticos que entre los no diabéticos. La prevalencia de diabetes fue mayor en hombres que en mujeres.<sup>3</sup> Estudios realizados en la población indígena de Guatemala reportan una prevalencia del 7%.<sup>4</sup>

Como se describe más adelante, la hipoglicemia representa una de las complicaciones más frecuentes y más temidas de la Diabetes Mellitus, tanto por pacientes como por personal médico y representa un problema importante de conocer, tratar y prevenir.

Se ha reportado que el control estricto de la glucosa en pacientes hospitalizados, especialmente en los críticamente enfermos, está asociado a menor morbilidad y mortalidad, tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos.<sup>5</sup> Sin embargo, el miedo a que los pacientes cursen con hipoglicemia hace que los médicos prefieran un control menos estricto de la glicemia en pacientes hospitalizados.<sup>6</sup> Por estas razones existe aún controversia acerca del beneficio del control intensivo de la glicemia. Se han realizado varios estudios que comparan la mortalidad y morbilidad en pacientes críticamente enfermos con control intensivo de la glicemia (glucosa meta 80 -110 mg/dL, generalmente tratados con insulina en infusión) y el mismo tipo de pacientes con control convencional de la glicemia (administración

de insulina solamente cuando la glucosa excede 215 mg/dL). Aunque algunos estudios reportan menor mortalidad, menor incidencia de daño renal y menos días de ventilación mecánica y estancia en cuidados intensivos,<sup>5, 7</sup> otros estudios reportan mayor mortalidad, mayor riesgo de hipoglicemia y ninguna diferencia significativa en días de ventilación mecánica y estancia en intensivo.<sup>8</sup>

Aunque se han demostrado múltiples beneficios con el control agresivo de la glucosa plasmática, la hipoglicemia continúa representando un riesgo potencial con implicaciones importantes de determinar. Por tal razón se decidió realizar este estudio, con el fin de determinar el impacto y las consecuencias de episodios de hipoglicemia en pacientes hospitalizados.

El objetivo del presente estudio fue determinar la incidencia de hipoglicemia en pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos y Encamamiento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt y determinar su mortalidad, comparándola con un grupo similar de pacientes sin hipoglicemia. El presente es un estudio observacional de casos y controles. Se incluyó como grupo de estudio a 35 pacientes en quienes se documentó al menos un episodio de hipoglicemia menor de 70 mg/dL entre el 1 de enero y el 30 de junio del año 2011. Por cada sujeto de estudio se tomó un control del mismo sexo con edad similar ( $\pm 10$  años) que no desarrolló hipoglicemia. Se determinó la mortalidad intrahospitalaria y a los seis meses de cada grupo y se utilizó la prueba de Mann Whitney a través de Epi-Info versión 3.1 para establecer la significancia estadística entre ambos grupos.

La diabetes mellitus confirió un OR 4.23 (CI 1.466 – 12.235;  $P=0.0077$ ) para realizar hipoglicemia, el uso de insulina un OR 7.32 (CI 2.130 – 25.152;  $P=0.0016$ ). Se documentó un mayor riesgo de hipoglicemia, aunque no estadísticamente significativo, en pacientes con infección adquirida en la comunidad, infección nosocomial y falta de ingesta de alimentos. No hubo diferencia en cuanto al desarrollo de hipoglicemia según la presencia de falla renal y alteración del estado de conciencia.

Intrahospitalariamente fallecieron 10 pacientes (28.6%) del grupo que realizó hipoglicemia, comparado con 3 (8.6%) del grupo control (RR 3.33; 95% CI, 1.00 – 11.09;  $P=0.0496$ ). A los seis meses se documentaron 15 pacientes fallecidos (42.9%) en el grupo de hipoglicemia, y 7 (20.0%) en el grupo control (RR 2.14; CI 0.997 – 4.605;  $P=0.0509$ ). Se

documentaron 3 pacientes (8.6%) en el grupo de hipoglicemia que desarrollaron infección nosocomial después del ingreso al estudio, mientras que en ninguno del grupo control se documentó dicha infección (RR 7.00; CI 0.37 – 130.70; P=0.1926). El número de re-hospitalizaciones documentadas acumuladas fue de 10 en el grupo de hipoglicemia y 9 en el grupo control.

Este estudio demuestra que hay un mayor riesgo de morir en pacientes médicos que desarrollan hipoglicemia durante su estancia hospitalaria comparado con quienes no la realizan.

Los factores de riesgo más asociados a hipoglicemia fueron la presencia de diabetes mellitus y el uso de insulina intra-hospitalaria. Se documentó una mayor estancia hospitalaria y mayor incidencia de infección nosocomial en pacientes que desarrollaron hipoglicemia, pero no se documentó mayor número de re-hospitalizaciones.

## II. ANTECEDENTES

El síndrome clínico de hipoglicemia se caracteriza por la triada de Whipple: síntomas característicos de hipoglicemia, una baja concentración de glucosa sérica y resolución de los síntomas cuando la glicemia sérica se eleva. Los síntomas de hipoglicemia pueden dividirse en autonómicos, que incluye taquicardia, palidez, tremor, hambre y diaforesis, y neuroglicopénicos, entre los que se encuentran confusión, desorientación, pérdida de la conciencia, convulsiones, coma e incluso la muerte. El American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia define hipoglicemia como una concentración plasmática de glucosa  $\leq 70$  mg/dL, independientemente de la presencia o ausencia de síntomas.<sup>9</sup>

### Patofisiología de la Hipoglicemia

Los tejidos como el músculo y el hígado tienen la capacidad de cambiar fácilmente la oxidación de glucosa a otras fuentes de energía distintas, tales como ácidos grasos, cetonas y lactato. Por tal razón dichos tejidos no se ven deprivados de energía durante períodos de hipoglicemia. En contraste, las células del sistema nervioso central solamente pueden utilizar glucosa como fuente de energía. Aunque teóricamente las células del cerebro pueden oxidar cetonas y lactato, esto sólo ocurre en condiciones experimentales, donde existen concentraciones suprafisiológicas de estos sustratos, por medio de infusión exógena. Durante la hipoglicemia inducida por insulina en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1, las concentraciones plasmáticas de cetonas disminuyen después de la hiperinsulinemia, y las concentraciones de lactato no aumentan sustancialmente, por lo que estos sustratos no pueden compensar la neuroglicopenia. Debido a que el cerebro no es capaz de realizar gluconeogénesis o de almacenar cantidades sustanciales de glucosa en forma de glucógeno se vuelve estrictamente dependiente de glucosa para su metabolismo y funcionamiento.<sup>10</sup>

El cuerpo posee distintos mecanismos de adaptación o respuesta a la hipoglicemia, orientados a mantener un nivel sérico de glucosa satisfactorio para el consumo cerebral. La primera respuesta obtenida al iniciar la disminución de concentración sérica de glucosa es la disminución de la secreción de insulina endógena. La segunda respuesta, considerada una de las principales, es el aumento en la secreción de glucagón, el cual inicia el proceso de glicogenólisis y gluconeogénesis en el hígado. Como siguiente paso, con niveles de glucosa séricos cercanos a 70 mg/dL, se inicia la secreción de epinefrina adrenomedular. La epinefrina contribuye también a la glicogenólisis y gluconeogénesis hepática y disminuye la

captación de glucosa en el músculo periférico, manteniendo un transporte preferencial al sistema nervioso central.<sup>11</sup>

El mecanismo por el cual los pacientes diabéticos son más propensos que los no diabéticos a desarrollar hipoglicemia es aún controversial. Se ha demostrado que la secreción de glucagón y epinefrina que normalmente contrarrestan la hipoglicemia está disminuida en pacientes diabéticos. Además, conforme se van presentando más episodios de hipoglicemia el paciente diabético tiende a ir perdiendo la presencia de síntomas autonómicos que normalmente lo alertarían y puede cursar con hipoglicemia asintomática.<sup>12</sup>

La liberación de epinefrina en una persona normal no suele ser crítica o estrictamente necesaria para lograr la normoglicemia después de un período de hipoglicemia, a diferencia del glucagón. Los pacientes diabéticos, característicamente presentan daño a nivel de las células beta pancreáticas, con células alfa intactas. Sin embargo se han demostrado defectos en el tono autonómico que impiden la secreción adecuada de glucagón, por lo que en estos pacientes la secreción de epinefrina suele volverse crítica e indispensable como respuesta a la hipoglicemia. Se piensa que en los pacientes diabéticos la deficiencia en la liberación de glucagón no es debida a la destrucción autoinmune de las células pancreáticas, sino a una deficiencia en la influencia parácrina de las células beta.<sup>11</sup>

El cortisol y la hormona del crecimiento juegan un papel importante en la producción de glucosa y lipólisis, sin embargo durante episodios agudos no existen elevaciones de las mismas clínicamente significativas. Durante períodos de hipoglicemia prolongados (mayor de 10 horas) dichas hormonas tienen un rol importante en la producción de glucosa para limitar la hipoglicemia severa.<sup>11</sup>

Como un mecanismo final de protección, el hígado es capaz de auto-regular su propia producción de glucosa independientemente de señales hormonales. Esta auto-regulación solamente se inicia en niveles de glucosa críticamente bajos.<sup>11</sup>

### Hipoglicemia en Pacientes Diabéticos

Los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 tienen mayor riesgo de desarrollar hipoglicemia que los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, probablemente por la misma disfunción pancreática de los diabéticos tipo 1 que impide la secreción adecuada de glucagón y otros péptidos secretados normalmente en respuesta a la hipoglicemia.<sup>6</sup>

Además, los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 tienen resistencia a la insulina. Cuando se administra insulina exógena que conlleva a hipoglicemia existe una retroalimentación negativa que conlleva a la disminución de insulina endógena y a la liberación de glucagón, entre otros, pues las respuestas secretoras del páncreas suelen estar intactas.<sup>11</sup>

Durante el tratamiento agresivo de la glicemia un paciente con Diabetes Mellitus tipo 1 típicamente presenta concentraciones plasmáticas de glucosa menores a 50 mg/dL el 10% del tiempo, hipoglicemia sintomática aproximadamente dos veces por semana e hipoglicemia severa y al menos temporalmente incapacitante una vez al año. Aunque no existen estudios grandes epidemiológicos que determinen la incidencia de hipoglicemia en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 se estima que es solamente el 10% de la incidencia de los diabéticos tipo 1. Sin embargo, la incidencia se hace similar en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 que requieren tratamiento con insulina.<sup>13</sup>

El Diabetes Control and Complication Trial reportó hipoglicemia severa, definida como aquella que requiere la intervención de otra persona, en 65% de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 durante un seguimiento de 6.5 años. Otros estudios han reportado hipoglicemia severa en 3.3% de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 tratados con sulfonilureas y en 11.2% de dichos pacientes tratados con insulina, durante 6 años. En teoría los pacientes tratados con biguanidas, tiazolidinedionas e inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa no deberían experimentar hipoglicemia. Sin embargo, en el Estudio Prospectivo sobre Diabetes en el Reino Unido (UKPDS por sus siglas en inglés), en donde se siguió a 5102 pacientes diabéticos tipo 2 durante 20 años, se reportan riesgos relativos de hipoglicemia incapacitante en pacientes con monoterapia con metformina, sulfonilureas o insulina de 3, 12 y 55 respectivamente, comparado con pacientes tratados solamente con dieta.<sup>13</sup>

Un estudio longitudinal realizado en Australia en 616 pacientes diabéticos reportó una incidencia de hipoglicemia que requirió atención hospitalaria en 8.4% de los pacientes. Los predictores independientes de hipoglicemia y el riesgo relativo respectivo fueron antecedente de hipoglicemia severa (RR 4.24), duración de tratamiento con insulina (RR 3.06), tasa de filtrado glomerular menor de 60 mL/min por 1.73 m<sup>2</sup> (RR 2.78) y educación más allá de la primaria (RR 2.33). Este último factor puede explicarse porque dichos pacientes suelen buscar un control más intensivo de la glicemia.<sup>14</sup>

## Hipoglicemia en Pacientes Hospitalizados

La prevalencia de episodios de hipoglicemia en pacientes hospitalizados varía en distintos estudios. Un estudio realizado en 274 pacientes diabéticos demostró una prevalencia de episodios de hipoglicemia tan alta como 18%.<sup>15</sup>

Los factores predisponentes o factores de riesgo para desarrollar hipoglicemia en pacientes hospitalizados también varían en distintos estudios. Un estudio realizado en 5,404 pacientes mayores de 70 años, de los cuales 5.2% presentó hipoglicemia, demostró distintos factores de riesgo, entre los que sobresalen sepsis (OR 6.4), hipoalbuminemia (OR 4.3), presencia de malignidad (OR 2.6), uso de insulina o secretagogos de insulina intrahospitalariamente (OR 1.9), elevación de fosfatasa alcalina y sexo femenino (OR 1.7) y niveles elevados de creatinina (OR 1.3).<sup>16</sup> Otro estudio realizado en 5,365 pacientes, de los cuales el 2% desarrolló hipoglicemia, identificó otros factores de riesgo como diabetes, ventilación mecánica y puntuación de APACHE II.<sup>17</sup>

Se ha demostrado que incluso un episodio de hipoglicemia durante la hospitalización de un paciente está asociado a mayor mortalidad y tiempo de hospitalización. Un estudio realizado en 2,582 pacientes diabéticos hospitalizados en encamamiento demostró que cada día de hospitalización que el paciente cursaba con hipoglicemia aumentaba las probabilidades de muerte intrahospitalarias en 85.3% y un año después de egresado en 65.8%. Los días de hospitalización aumentaban 2.5 días por cada día que el paciente cursara con hipoglicemia. Las probabilidades de muerte se triplicaban por cada 10 mg/dL de disminución en la glucosa sérica reportada, por lo que la severidad de la hipoglicemia puede considerarse un factor de riesgo independiente, predictor de mortalidad.<sup>18</sup>

La hipoglicemia se ha asociado a mayor mortalidad independientemente del motivo de ingreso. Se ha documentado mayor mortalidad en pacientes que presentan hipoglicemia ingresados por neumonía que en quienes no la presentan (27.3% versus 8.6%, OR 4.1)<sup>19</sup> Un estudio realizado en 7,820 pacientes hospitalizados por infarto agudo al miocardio demostró mayor mortalidad en pacientes que cursaron con hipoglicemia durante su hospitalización que en quienes no la presentaron. Sin embargo, este estudio demostró que el riesgo de mortalidad asociado a hipoglicemia estaba confinado a los pacientes que presentaron hipoglicemia espontáneamente (OR 2.32) y no encontró mayor mortalidad en pacientes que presentaron hipoglicemia secundario a la administración de insulina (OR

0.92).<sup>20</sup> Existe controversia acerca del hecho que la hipoglicemia esté relacionada directamente con la muerte en estos pacientes o que solamente sea un marcador de enfermedad severa y mortalidad.<sup>16, 21</sup>

### Prevención de Hipoglicemia

Los episodios de hipoglicemia pueden prevenirse monitorizando los niveles de glicemia en pacientes en riesgo al menos cuatro veces al día (pre-prandial y antes de acostarse), utilizando un esquema apropiado de insulina en los pacientes diabéticos, aportando una ingesta calórica adecuada en pacientes hospitalizados y educando a los pacientes, familiares y personal de enfermería para reconocer síntomas tempranos de hipoglicemia.<sup>6</sup>

Generalmente se prefiere la insulina a los hipoglicemiantes orales para el control de glicemia intrahospitalario, debido a que la dosis puede ser reajustada rápidamente y no existe una dosis máxima permitida. En pacientes seleccionados, que no están críticamente enfermos y que se espera que van a comer normalmente durante su estancia hospitalaria, puede considerarse continuar con hipoglicemiantes orales si estos eran eficaces en mantener la normoglicemia ambulatoriamente. Se debe prestar atención especial a los pacientes que consumen metformina y recordar sus contraindicaciones, tales como insuficiencia renal o cardíaca y la necesidad de estudios de imagen con medio de contraste. Las tiazolidinedionas deben suspenderse si existe insuficiencia cardíaca o anomalías en las enzimas hepáticas. Se debe recordar que aunque estos medicamentos sean discontinuados sus efectos anti-hiperglicémicos pueden persistir por semanas. En los pacientes que se espera que no van a comer regularmente, los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, y los inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa son inefectivos. Puede considerarse una reducción modesta en la dosis de agentes orales en pacientes hospitalizados con dietas con restricción calórica.<sup>22</sup>

En un paciente no críticamente enfermo que no cumple con las características descritas para continuar con hipoglicemiantes orales se debe iniciar insulina. Si el paciente no está comiendo se recomienda iniciar con 0.3 U/kg/día de insulina basal, que puede administrarse como NPH o detemir cada 12 horas o como insulina glargina cada 24 horas. Se deben realizar glucometrías cada 6 horas y administrar insulina regular o cristalina 1U por cada 50 mg/dL por encima de 150 mg/dL. De esta forma un paciente con glucometría entre

151-200 mg/dL recibiría 1U, 201-250 mg/dL recibiría 2U, 251-300 mg/dL recibiría 3U y >300mg/dL recibiría 4U. Si el paciente es obeso y su requerimiento de insulina diario es moderado (40-100 U/día), las dosis de corrección mencionadas anteriormente deben duplicarse, y el paciente debería recibir 2U, 4U, 6U y 8U para los intervalos respectivos.<sup>22</sup>

Si el paciente está comiendo se puede utilizar el mismo esquema descrito anteriormente, pero se debe añadir insulina prandial calculada 0.1 U/kg en cada comida, utilizando insulina lispro, aspart, glisulina o regular. Los análogos de insulina de acción rápida, que incluyen la insulina lispro, aspart y glisulina, deben administrarse inmediatamente antes de las comidas. La insulina regular debe administrarse 30 minutos antes de las comidas.<sup>22</sup>

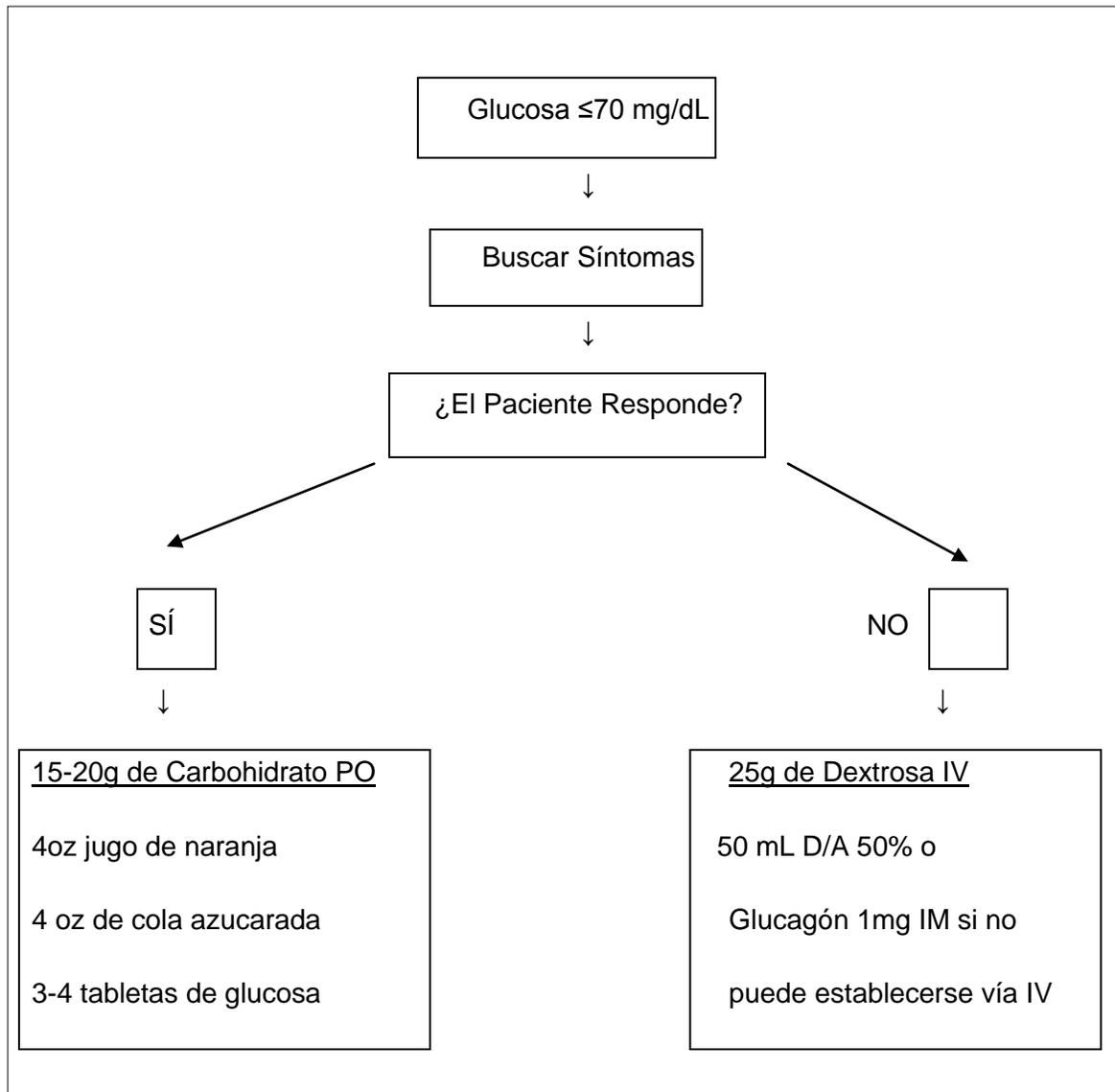
Si no se logra un control adecuado de la glicemia con el esquema mencionado anteriormente, se deben realizar modificaciones en la insulina basal. Se puede aumentar o reducir 10-20% de la misma cada 1 o 2 días. Si se utiliza insulina glargina o detemir las correcciones deben basarse en la glicemia en ayunas de la mañana. Si se utiliza NPH se debe utilizar la glicemia de la mañana o la glicemia pre-prandial de la cena para las modificaciones respectivas.<sup>22</sup>

En un paciente críticamente enfermo con insulina cristalina en infusión deben realizarse glucometrías cada hora para minimizar el riesgo de hipoglicemia. Cuando el estado del paciente mejora puede trasladarse a insulina subcutánea, utilizando los requerimientos de las últimas 24 horas como dosis diaria total y dividiendo la misma en componentes basal y prandial.<sup>22</sup>

### Tratamiento de Hipoglicemia

Debe existir un protocolo para el tratamiento de hipoglicemia con el que debe estar familiarizado el personal médico y de enfermería. La siguiente gráfica muestra un esquema sencillo:<sup>6</sup>

Gráfica 1 Tratamiento de Hipoglicemia



Debido a las adaptaciones reversibles del sistema nervioso central el mejor tratamiento puede venir de la prevención de episodios de hipoglicemia. Al administrar la dosis total diaria con mayores bolos pre-prandiales y menos insulina de larga acción se pueden evitar niveles suprafisiológicos de insulina en períodos inter-prandiales. También se recomienda una refacción al acostarse que provea al paciente un máximo de 20 o 25 gramos de carbohidrato para prevenir hipoglicemias nocturnas. Esta comida debe contener fibra, proteína o grasa para que ocurra una absorción sostenida de carbohidrato que coincida con el pico de insulina NPH que suele administrarse al acostarse. <sup>11</sup>

Según un estudio realizado por la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos, en un paciente al que ya se le administraron agentes anti-hiperglicémicos y, por cualquier razón, se debe interrumpir la ingesta calórica, el umbral para prevención de hipoglicemia que ameritan la administración de dextrosa por vía intravenosa es 120 mg/dL.<sup>21</sup>

Si el paciente presenta hipoglicemia y está conciente normalmente va a sentir hambre. Una concentración de glucosa plasmática de 50 mg/dL suele inducir al paciente a consumir 20 a 30 gramos de carbohidrato. Consumir mayores cantidades no acelera la recuperación y puede inducir hiperglicemia posteriormente. Es importante el tipo de carbohidrato disponible cuando un paciente cursa con hipoglicemia. Se considera que el paciente debe consumir un carbohidrato de absorción rápida, como jugo de frutas, para restaurar la glucosa agudamente, y posteriormente consumir algún carbohidrato con proteína o almidón para no recaer en hipoglicemia, como un vaso de leche.<sup>11</sup>

Si el paciente con hipoglicemia no está conciente y no puede consumir carbohidratos existen dos alternativas. Si el paciente tiene una vía intravenosa se debe administrar dextrosa en agua para suministrar al paciente entre 25 y 30 gramos de glucosa. Esto puede lograrse con 50 mililitros de dextrosa en agua al 50% o aproximadamente 100 mililitros de dextrosa en agua al 30%.<sup>11</sup>

Si no puede conseguirse una vía intravenosa debe considerarse la opción de administrar glucagón. El glucagón puede administrarse intramuscular o subcutáneo, teniendo un inicio de acción similar con las dos vías de administración. Deben transcurrir entre 10 y 20 minutos para que el fármaco se absorba y se empiece a movilizar glucógeno hepático. El tiempo de acción de este tratamiento es de 60 a 120 minutos, por lo que el paciente debe comer proteína o almidón para no presentar nuevos episodios de hipoglicemia horas más tarde. El efecto adverso principal del glucagón es la disminución en la motilidad intestinal. La mayoría de pacientes experimentan náuseas y vómitos.<sup>11</sup>

Es importante tener en cuenta que el precio de 1 mg de glucagón es más del doble de 50 mL de dextrosa en agua al 50%, por lo que al disponer del mismo intrahospitalariamente se elevarían los costos.<sup>23</sup>

### III. OBJETIVOS

#### 3,1 Generales

- 3.1.1 Determinar la incidencia de hipoglicemia en pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos y Encamamiento de Medicina Interna
- 3.1.2 Determinar la mortalidad en pacientes que desarrollan hipoglicemia durante su estancia hospitalaria y compararla con un grupo similar de pacientes que no desarrollaron hipoglicemia

#### 3.2 Específicos

- 3.2.1 Determinar las características epidemiológicas de pacientes que desarrollan hipoglicemia durante su estancia hospitalaria
- 3.2.2 Determinar si existe más días de estancia hospitalaria en pacientes que desarrollan hipoglicemia que en quienes no la desarrollan
- 3.2.3 Determinar si existe mayor incidencia de infecciones nosocomiales en pacientes que desarrollan hipoglicemia que en quienes no la desarrollan
- 3.2.4 Determinar si existe mayor incidencia de re-hospitalización y/o mortalidad en los siguientes seis meses al egreso en los pacientes que desarrollan hipoglicemia, comparado con quienes no la desarrollan

## IV. MATERIALES Y MÉTODOS

### 4.1 Tipo de Estudio y Población

El presente es un estudio observacional de casos y controles. Fue realizado en Hospital Roosevelt de la ciudad de Guatemala durante los meses de enero y junio del año 2011. El grupo de estudio se conformó con 35 pacientes del Encamamiento de Medicina Interna y del área de Intensivo y Observación que desarrollaron al menos un episodio de hipoglicemia menor a 70 mg/dL durante su estancia hospitalaria, independientemente de los diagnósticos, enfermedades de base o motivo de consulta. Por cada paciente que realizó hipoglicemia se tomó un control del mismo sexo y con edad similar ( $\pm 10$  años) para conformar el grupo control, los cuales no desarrollaron hipoglicemia durante su estancia hospitalaria.

### 4.2 Cálculo de la Muestra

Se utilizó la fórmula para el cálculo de muestras para evaluar diferencia de proporciones en dos poblaciones

$$n = \frac{2(Z_{1-p/2})^2 \sqrt{2P(1-P)} + Z_{1-p} \sqrt{P_c(1-P_c) + P_n(1-P_n)}}{(P_c - P_n)^2}$$

donde  $P = (P_c - P_n)/2$

$P_c =$  Proporción de los controles

$P_n =$  Proporción de los casos

Con la fórmula mencionada se debe obtuvo una muestra mínima de 35 casos y 35 controles para poder realizar inferencias estadísticas.<sup>24</sup>

### 4.3 Unidad de Análisis Individuo

### 4.4 Criterios de Inclusión y Exclusión

- Casos: Todos los pacientes del Encamamiento y del área de Intensivo y Observación de Medicina Interna del Hospital Roosevelt que desarrollaron al menos un episodio de hipoglicemia menor a 70 mg/dL durante su estancia hospitalaria entre el 1 de enero y 30 de junio del año 2011, independientemente de los diagnósticos, enfermedades de base, motivo de consulta, sexo o edad.

- Controles: Poseer el mismo sexo y una edad similar ( $\pm 10$  años) que los pacientes que cumplieron la definición de caso, independientemente de los diagnósticos, enfermedades de base o motivo de consulta, habiendo estado hospitalizados en el Encamamiento de Medicina Interna o área de Intensivo y Observación durante el mismo tiempo y que no desarrollaron hipoglicemia durante su estancia hospitalaria.
- No existieron criterios de exclusión para este estudio.

#### 4.5 Operacionalización de Variables

Tabla 1: Operacionalización de Variables

<b>Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Escala de Medida</b>	<b>Unidad de Medida</b>
Hipoglicemia	Disminución de los niveles de azúcar en la sangre <sup>25</sup>	Glucosa en sangre capilar menor a 70 mg/dL	Cuantitativa discreta	Razón	mg/dL
Hipoglicemia severa	Disminución de los niveles de azúcar en la sangre que aumenta el riesgo de complicaciones neurológicas y cardíacas	Glucosa en sangre capilar menor a 50 mg/dL	Cuantitativa discreta	Razón	mg/dL
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento <sup>25</sup>	Tiempo de vida de la persona	Cuantitativa discreta	Razón	Años
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra <sup>25</sup>	Género al que pertenece el sujeto	Cualitativa	Nominal	Masculino / Femenino
Comorbilidades	La presencia de uno o más enfermedades	Impresiones clínicas por las que está siendo	Cualitativa	Nominal	Tipo: DM HTA Cáncer

	adicionales a la enfermedad primaria <sup>25</sup>	tratado el sujeto			IRC Cirrosis
Diabetes	Desorden metabólico caracterizado por hiperglicemia crónica con anomalías del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas que resultan de defectos en la secreción y/o acción de la insulina <sup>1</sup>	Diagnóstico de Diabetes Mellitus establecido por un médico previo a su ingreso o al momento del mismo	Cualitativa	Nominal	Sí / No
Uso de Insulina	Hormona que regula el metabolismo de la glucosa y su concentración en la sangre <sup>22</sup>	Administración de insulina NPH o cristalina durante su ingreso hospitalario	Cualitativa	Nominal	Sí / No
Hipoglicemiantes Orales	Conjunto de fármacos que se caracterizan por producir disminución de los niveles séricos de glucosa posterior a su administración a través de mecanismos pancreáticos y/o extra-pancreáticos <sup>22</sup>	Administración de biguanidas, sulfonilureas o tiazolidinedionas durante su ingreso hospitalario	Cualitativa	Nominal	Sí / No
Infección de la Comunidad	Condición que resulta de un agente infeccioso que estaba presente o en incubación al momento del ingreso de un	Proceso infeccioso presente al ingreso del sujeto o que se documenta en las siguientes 48 horas del	Cualitativa	Nominal	Sí / No

	paciente al hospital <sup>26</sup>	mismo			
Infección Nosocomial	Condición que resulta de un agente infeccioso que no estaba presente ni en incubación al momento del ingreso de un paciente al hospital <sup>26</sup>	Proceso infeccioso que se documenta 48 horas después del ingreso del sujeto	Cualitativa	Nominal	Sí / No
Alteración de la Conciencia	Reducción en la respuesta a estímulos, incluye pacientes desorientados, somnolientos, obnubilados, estuporosos o comatosos <sup>27</sup>	Imposibilidad del sujeto para responder a nombre, lugar y año en curso al momento del ingreso al estudio	Cualitativa	Nominal	Sí / No
Insuficiencia Renal Crónica	Tasa de filtración glomerular menor a 60 mL/min x1,73 mm <sup>2</sup> por al menos de 3 meses <sup>28</sup>	Tasa de filtración glomerular menor a 60 mL/min x1,73 mm <sup>2</sup> al momento de ingreso al estudio que había sido documentada previo o durante su ingreso al hospital	Cualitativa	Nominal	Sí / No
Insuficiencia Renal Aguda	Tasa de filtración glomerular menor a 75 mL/min x1,73 mm <sup>2</sup> por menos de 4 semanas <sup>29</sup>	Tasa de filtración glomerular menor a 75 mL/min x1,73 mm <sup>2</sup> al momento de ingreso al estudio sin que se hubiera	Cualitativa	Nominal	Sí / No

		documentado la misma previo o durante su ingreso al hospital			
Días de Estancia Hospitalaria	Duración en medida de tiempo que un paciente permanece institucionalizado durante una misma hospitalización <sup>25</sup>	Días desde el ingreso del sujeto al hospital hasta su egreso o muerte	Cuantitativa discreta	Razón	Días
Números de Episodios de Hipoglicemia	Serie de circunstancias con disminución de los niveles de azúcar en la sangre <sup>25</sup>	Número de veces durante hospitalización en que se documentó glucosa capilar menor a 70 mg/dL en sujeto	Cuantitativa discreta	Razón	Números enteros
Mortalidad Intrahospitalaria	Cesación completa de la vida durante hospitalización <sup>25</sup>	Número de fallecimientos por cada 100 sujetos durante su estancia hospitalaria	Cuantitativa continua	Razón	%
Mortalidad a los Seis Meses	Cesación completa de la vida en los seis meses posteriores a la salida del sujeto del hospital <sup>25</sup>	Número de fallecimientos por cada 100 sujetos entre su egreso del hospital y el contacto realizado a los seis meses	Cuantitativa , continua	Razón	%
Número de Re-Hospitalizaciones	Volver a ingresar a una institución de salud <sup>25</sup>	Necesidad de volver a permanecer en el hospital por más de 24 horas	Cuantitativa discreta	Razón	Frecuencia
Número de Visitas el Hospital	Solicitar servicios de una institución	Necesidad de visitar el hospital y	Cuantitativa discreta	Razón	Frecuencia

	de salud <sup>25</sup>	permanecer menos de 24 horas ingresado			
--	------------------------	--	--	--	--

#### 4.6 Instrumentos y Procedimientos

En el Anexo 1 puede observarse el instrumento utilizado para la recolección de datos.

Para recolectar y analizar la información se procedió de la siguiente manera:

- Se solicitó a los médicos residentes de los servicios de Encamamiento, Intensivo y Observación de Medicina Interna, así como a los residentes que realizaban turnos en dichos servicios, a reportar cualquier caso de hipoglicemia menor a 70 mg/dL.
- Durante las siguientes 48 horas de reportada la hipoglicemia se llenó el instrumento de recolección de datos (Anexo 1) para cada caso y se eligió un caso control en el mismo servicio con mismo sexo y edad similar ( $\pm 10$  años) y se recabaron los mismos datos.
- A los 6 meses de registrados los casos y controles se intentó comunicación vía telefónica con el paciente y/o sus familiares para obtener información de mortalidad y/o re-hospitalizaciones. También se revisaron los expedientes de todos los casos y controles para verificar y registrar el evolución intra-hospitalaria así como a los 6 meses.
- Se utilizó la prueba de Mann Whitney a través de Epi-Info versión 3.1 para establecer la significancia estadística entre ambos grupos.
- Se obtuvieron odds ratio para evaluar la presencia de factores de riesgo al momento del ingreso al estudio de ambos grupo (presencia de diabetes, uso de insulina, presencia de falla renal o infecciones, etc)
- Se obtuvo odds ratio para analizar prospectivamente la mortalidad intra-hospitalaria, la incidencia de infección nosocomial y la mortalidad a los 6 meses en ambos grupos.

- Para analizar los días de estancia se utilizaron las medianas de ambos grupos y la prueba de Mann-Whitney ya que, debido a que las poblaciones no seguían una distribución normal, no pudo utilizarse promedios y t de Student.
- Debido a que este fue un estudio observacional no se puso en riesgo la vida o salud del paciente. Se mantuvo la confidencialidad de los pacientes incluidos en el estudio.

## V. RESULTADOS

Se documentó hipoglicemia en 35 pacientes de 2283 egresos que ocurrieron durante el tiempo del estudio, lo cual se traduce en una incidencia de 1.5%.

A continuación se muestran las características basales de los dos grupos al momento de su ingreso al estudio.

Tabla 2: Características Basales según Grupo de Estudio

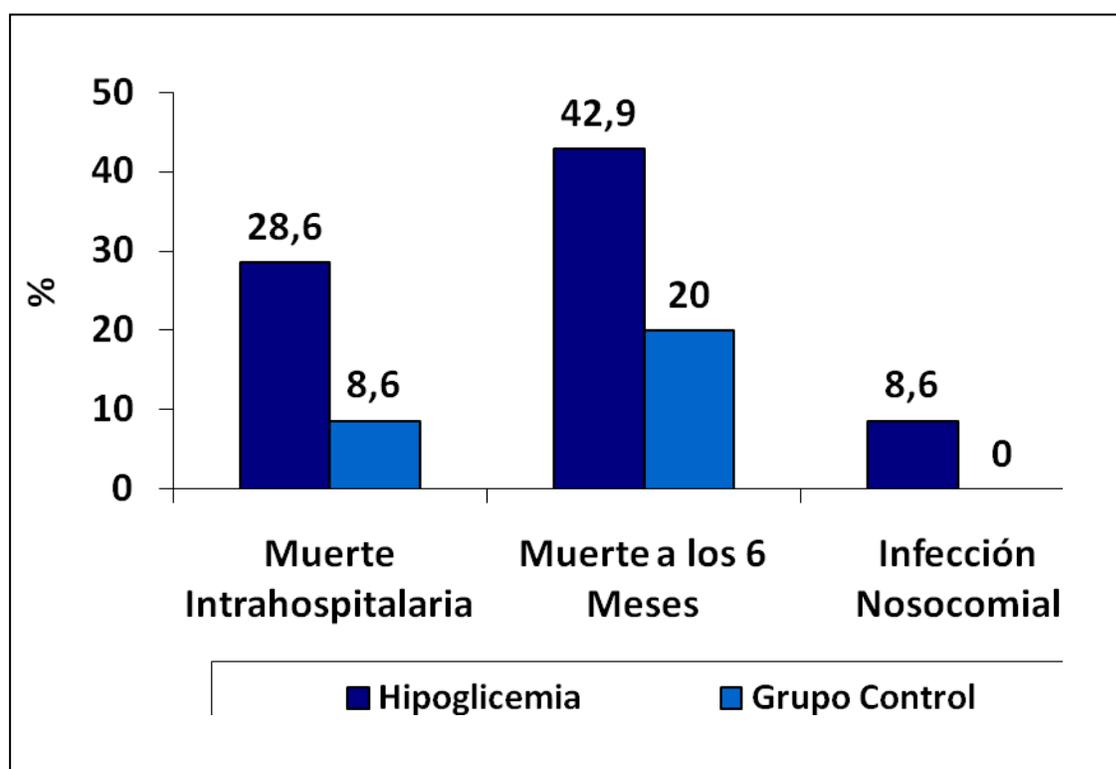
<b>Característica</b>	<b>Casos (N=35)</b>	<b>Controles (N=35)</b>
<b>Edad Promedio (años)</b>	57.0	57.4
<b>Sexo Femenino (%)</b>	25 (71.4)	25 (71.4)
<b>Servicio Encamamiento (%)</b>	34 (97.1)	34 (97.1)
<b>Presencia de Diabetes Mellitus (%)</b>	18 (51.4)	7 (20.0)
<b>Uso de Insulina Intrahospitalaria (%)</b>	17 (48.6)	4 (11.4)
<b>Uso de Hipoglicemiantes Orales Intrahospitalarios (%)</b>	0 (0)	0 (0)
<b>Presencia de Infección Adquirida en la Comunidad (%)</b>	10 (28.6)	8 (22.9)
<b>Presencia de Infección Nosocomial (%)</b>	13 (37.1)	7 (20.0)
<b>Presencia de Estado de Conciencia Alterado (%)</b>	9 (25.7)	10 (28.6)
<b>Presencia de Creatinina &gt;2.5 mg/dL</b>	7 (20.0)	7 (20.0)
<b>Presencia de Orden “Nada por Vía Oral” en la Papeleta (%)</b>	4 (11.4)	2 (5.7)

Fuente: Luna, M. **Hipoglicemia y su Relación con Mortalidad en Pacientes de Encamamiento y Unidad de Cuidados Intensivos de Medicina Interna.** Hospital Roosevelt, 1 de enero a 30 de junio 2012.

Se dio seguimiento a los pacientes durante su hospitalización y en los seis meses posteriores. Intrahospitalariamente fallecieron 10 pacientes (28.6%) del grupo que realizó

hipoglicemia, comparado con 3 (8.6%) del grupo control (OR 4.27; 95% CI, 1.06 – 17.17; P=0.04911). A los seis meses se documentaron 15 pacientes fallecidos (42.9%) en el grupo de hipoglicemia, y 7 (20.0%) en el grupo control (OR 3.00; CI 1.03 – 8.70; P=0.04). Se documentaron 3 pacientes (8.6%) en el grupo de hipoglicemia que desarrollaron infección nosocomial después del ingreso al estudio, mientras que en ninguno del grupo control se documentó dicha infección (OR 7.65; CI 0.38 – 153.76; P=0.18). El número de re-hospitalizaciones documentadas acumuladas fue de 10 en el grupo de hipoglicemia y 9 en el grupo control.

Gráfica 2: Incidencia de Muerte e Infección Nosocomial según Grupo de Estudio

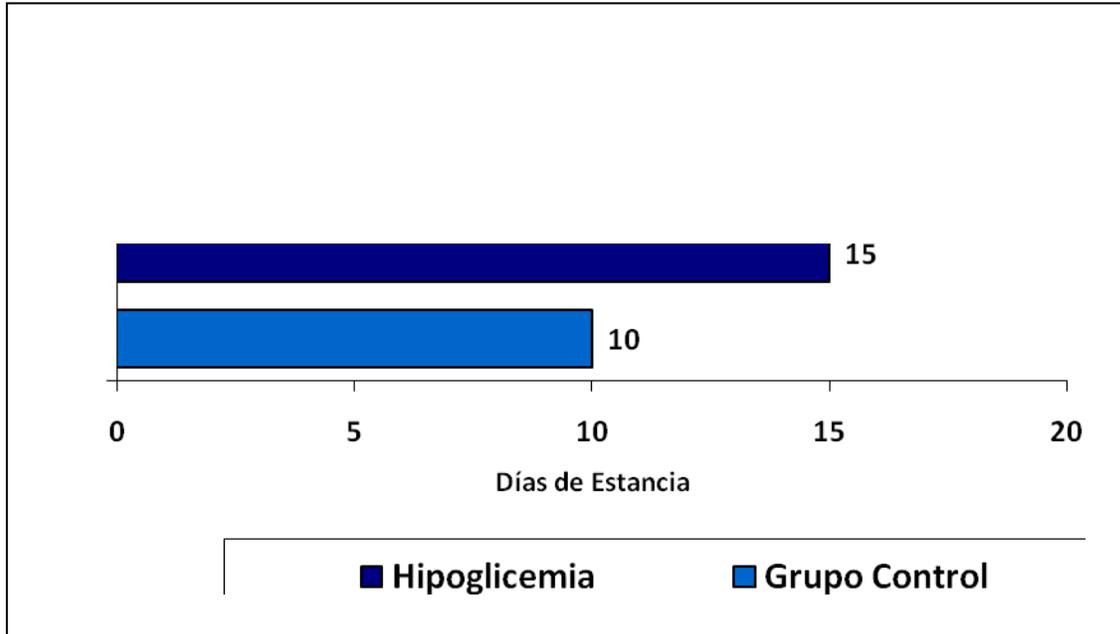


Fuente: Luna, M. **Hipoglicemia y su Relación con Mortalidad en Pacientes de Encamamiento y Unidad de Cuidados Intensivos de Medicina Interna.** Hospital Roosevelt, 1 de enero a 30 de junio 2012.

Se analizaron los días de estancia hospitalaria en los pacientes que realizaron hipoglicemia y en el grupo control, y se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos (15 vs 10 días respectivamente, p=0.028)

La siguiente gráfica muestra los días de estancia hospitalaria en los dos grupos de estudio.

Gráfica 3: Días de Estancia Hospitalaria según Grupo de Estudio (Mediana)



Fuente: Luna, M. **Hipoglicemia y su Relación con Mortalidad en Pacientes de Encamamiento y Unidad de Cuidados Intensivos de Medicina Interna.** Hospital Roosevelt, 1 de enero a 30 de junio 2012.

Tabla 3: Tabla 2 x 2 para Mortalidad Intrahospitalaria

	Mortalidad	No Mortalidad	TOTAL
Hipoglicemia	10	25	35
Grupo Control	3	32	35
TOTAL	13	57	70

OR = 4.2667

$\chi^2 = 4.6289$

95% IC = 1.0603 – 17.1689

p = 0.0411

Fuente: Luna, M. **Hipoglicemia y su Relación con Mortalidad en Pacientes de Encamamiento y Unidad de Cuidados Intensivos de Medicina Interna.** Hospital Roosevelt, 1 de enero a 30 de junio 2012.

Tabla 4: Tabla 2 x 2 para Mortalidad a los Seis Meses

	<b>Mortalidad</b>	<b>No Mortalidad</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Hipoglicemia</b>	15	20	<b>35</b>
<b>Grupo Control</b>	7	28	<b>35</b>
<b>TOTAL</b>	<b>22</b>	<b>48</b>	<b>70</b>

OR = 3.0000

$\chi^2 = 4.2424$

95% IC = 1.0342 – 8.7024

p = 0.0432

Fuente: Luna, M. **Hipoglicemia y su Relación con Mortalidad en Pacientes de Encamamiento y Unidad de Cuidados Intensivos de Medicina Interna.** Hospital Roosevelt, 1 de enero a 30 de junio 2012.

Tabla 5: Tabla 2 x 2 para Infección Nosocomial

	<b>Infección Nosocomial</b>	<b>No Infección Nosocomial</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Hipoglicemia</b>	3	32	<b>35</b>
<b>Grupo Control</b>	0	35	<b>35</b>
<b>TOTAL</b>	<b>3</b>	<b>67</b>	<b>70</b>

OR = 7.6462

$\chi^2 = 3.1343$

95% IC = 0.3802 – 153.7619

p = 0.1840

Fuente: Luna, M. **Hipoglicemia y su Relación con Mortalidad en Pacientes de Encamamiento y Unidad de Cuidados Intensivos de Medicina Interna.** Hospital Roosevelt, 1 de enero a 30 de junio 2012.

## VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Como primera instancia se iniciará la discusión comentando el hecho que es difícil determinar la incidencia de hipoglicemia en pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos y Encamamiento de Medicina Interna. Esto se debe a que, aunque se incluyeron en el estudio todos los episodios de hipoglicemia reportados al investigador, no puede garantizarse que no hayan existido más, que no hayan sido reportados o registrados. Con los datos obtenidos se calculó una incidencia de 1.5%. Cabe mencionar que el estudio debió extenderse al 15 de julio para completar la muestra mínima requerida para la significancia estadística, por lo que se tomaron los 2283 egresos de encamamiento y área crítica para calcular la incidencia mencionada. No existen muchos estudios que reporten la incidencia de hipoglicemia en pacientes hospitalizados, pero los existentes reportan mayor incidencia. Por ejemplo, un estudio realizado en 5404 pacientes ancianos reportó una incidencia de 5.2%, pero esta diferencia puede explicarse debido a que la totalidad de la muestra estuvo conformada por pacientes mayores de 70 años.<sup>16</sup>

En segundo lugar se debe mencionar la prevalencia elevada de diabetes en los sujetos de ambas poblaciones: 51.4% en los sujetos que realizaron hipoglicemia y 20.0% en el grupo control. Aunque en Guatemala no existen estadísticas relacionadas con el tema, se ha documentado prevalencia de diabetes mellitus menor en otros países de Latinoamérica. Un estudio realizado en Uruguay reportó una prevalencia de diabetes de 13.9 a 19.1% en pacientes hospitalizados.<sup>30</sup> Aunque la prevalencia es similar al grupo control, existe una diferencia significativamente mayor en el grupo de hipoglicemia. Esta diferencia puede explicarse debido a que los pacientes con diabetes mellitus tienen más riesgo desarrollar hipoglicemia que un paciente no diabético. No existen estudios comparativos que hayan documentado la prevalencia de hipoglicemia en diabéticos comparados con no diabéticos y hayan establecido la diabetes como un factor de riesgo para desarrollar hipoglicemia, pero los diabéticos utilizan con más frecuencia insulina, la cual sí se ha demostrado como factor de riesgo para hipoglicemia. En este estudio la diabetes mellitus confiere un OR 4.23; CI 1.466 – 12.235; P=0.0077.

El uso de insulina fue significativamente mayor en los pacientes que desarrollaron hipoglicemia (48.6%) que en los controles (11.4%). Este hallazgo es compatible con otros estudios realizados a nivel mundial. Un estudio demostró que la asincronía entre la ingesta de comida y la administración de insulina es un factor de riesgo importante para desarrollar

hipoglicemia iatrogénica intrahospitalaria en pacientes diabéticos.<sup>31</sup> Este puede ser el caso del presente estudio ya que por la falta de personal, en ocasiones el personal de enfermería administra la insulina más tarde de lo ordenado. Los horarios de comida sí son relativamente constantes, pero en ocasiones el paciente consume sus alimentos más tarde o no los consume por estar en algún estudio o procedimiento. Como se mencionó anteriormente los pacientes diabéticos utilizan insulina con mucha más frecuencia que los no diabéticos, lo cual los pone en mayor riesgo de hipoglicemia. En el presente estudio solamente a 2 de los 18 pacientes diabéticos que realizaron hipoglicemia (11.11%) no se les estaba administrando insulina al momento del episodio, comparado con 3 de los 7 pacientes diabéticos (42.86%) en el grupo control. Cabe mencionar que a una de las pacientes en el grupo de hipoglicemia se le estaba administrando insulina como medida anti-hiperkalémica por insuficiencia renal crónica, sin tener diagnóstico de diabetes. En este estudio el uso de insulina confiere un OR 7.32; CI 2.130 – 25.152; P=0.0016. A ninguno de los pacientes en el estudio es les estaba administrando hipoglicemiantes orales, probablemente por su conocido riesgo de hipoglicemia, especialmente en pacientes hospitalizados.<sup>22</sup> Otros estudios han demostrado que la administración de insulina es un factor de riesgo importante para el desarrollo de hipoglicemia intra-hospitalaria.<sup>16, 32</sup>

La presencia de infección también ha demostrado ser un factor de riesgo para la descompensación aguda de la diabetes, ya sea en hiperglicemia y, en menor proporción en hipoglicemia, principalmente si el paciente está séptico. Los mecanismos propuestos incluyen la depleción de depósitos de glucógeno, la gluconeogénesis alterada y la utilización periférica de glucosa aumentada.<sup>33</sup> Un estudio coreano demostró en un análisis de regresión logística multivariado que la infección es un factor de riesgo importante para hipoglicemia recurrente en pacientes ingresados por hipoglicemia.<sup>34</sup> En este estudio la presencia de infección adquirida en la comunidad confiere riesgo no significativo de hipoglicemia, con un OR 1.35; CI 0.460 – 3.964; P=0.585 y la presencia de infección nosocomial un OR 2.36; CI 0.806 – 6.927; P=0.1169.

Existe un riesgo teórico para que la insuficiencia renal, especialmente crónica, lleve al desarrollo de hipoglicemia. Hay diversos mecanismos propuestos que incluyen la deficiencia de precursores de gluconeogénesis como alanina, la desnutrición crónica característica de estos pacientes con bajas reservas de tejido adiposo y muscular e hiperinsulinemia post-dialísis por contenido alto de glucosa en el líquido de dializado.<sup>35</sup> Aunque no se demostró

ninguna diferencia en cuanto a falla renal y desarrollo de hipoglicemia en este estudio, se debe recordar el caso previamente mencionado de una paciente con insuficiencia renal crónica en quien se administró insulina como medida anti-hiperkalémica y desarrolló hipoglicemia. Este hallazgo es compatible con un estudio que demostró que los pacientes con insuficiencia renal crónica y trauma en quienes se administra insulina intravenosa tienen más probabilidad de desarrollar hipoglicemia que los pacientes sin falla renal (76% vs 35% para hipoglicemia moderada o  $<60\text{mg/dL}$  y 29% vs 0% para hipoglicemia severa o  $<40\text{mg/dL}$ , respectivamente).<sup>36</sup> Otros estudios han demostrado mayor riesgo de hipoglicemia en pacientes con deterioro en la tasa de filtración glomerular.<sup>16, 32, 33, 37</sup>

La falta de ingesta de alimentos también ha demostrado ser un factor de riesgo asociado a mayor probabilidad de hipoglicemia en pacientes hospitalizados.<sup>34</sup> En el presente estudio el hecho de tener una orden escrita de “nada por vía oral” por distintas razones (procedimientos, estado de conciencia) confirió un OR de 2.13; CI 0.364 – 12.459;  $P=0.402$ .

Se han documentado otros factores de riesgo para desarrollar hipoglicemia en pacientes hospitalizados, los cuales no fueron investigados en este estudio, tales como enfermedad coronaria,<sup>34</sup> un menor índice de masa corporal, insuficiencia cardíaca congestiva y uso de  $\beta$ -bloqueadores.<sup>32</sup> Además se han documentado factores protectores, como el uso de calcio antagonistas.<sup>34</sup>

Como se mencionó previamente en los resultados, se observó una mayor mortalidad intra-hospitalaria en el grupo de pacientes que desarrolló hipoglicemia que en quienes no la desarrollaron (28.6% vs 8.6% respectivamente) confiriendo un riesgo relativo de 3.33; 95% CI, 1.00 – 11.09;  $P=0.0496$ . Como se mencionó previamente en los antecedentes, este resultado concuerda con otros estudios realizados que demuestran mayor riesgo de muerte en pacientes que desarrollan hipoglicemia.<sup>18, 19, 20</sup> No se documentó durante este estudio si la severidad de la hipoglicemia influye en la mortalidad, tal como se ha demostrado en alguna literatura,<sup>18</sup> y podría tomarse en cuenta para futuras investigaciones. También fue mencionado previamente que existe controversia acerca del hecho que la hipoglicemia esté relacionada directamente con la muerte en estos pacientes o que solamente sea un marcador de enfermedad severa y mortalidad,<sup>16, 21, 8</sup> es decir, que los pacientes están más enfermos y por consiguiente fallecen con más frecuencia, y que la hipoglicemia simplemente se desarrolle como parte del fallo multiorgánico que desarrollan los pacientes. Esto puede tomarse en cuenta para futuras investigaciones, y realizar, por ejemplo, comparaciones de

escalas de severidad de la enfermedad como el APACHE al momento del ingreso y al momento de la hipoglicemia, para determinar si unos pacientes están más críticamente enfermos que otros.

A los seis meses del ingreso al estudio también se documentó mayor mortalidad en el grupo de hipoglicemia que en el grupo control (42.9% vs 20.0% respectivamente), con un RR 2.14; CI 0.997 – 4.605; P=0.0509. Estos hallazgos también son comparables con otros estudios que documentan que el riesgo de morir después de un episodio de hipoglicemia se extiende hasta seis meses<sup>38</sup> y un año después.<sup>18</sup> Cabe mencionar que aunque solamente se logró contacto telefónico con 7 pacientes (20%) del grupo de hipoglicemia y 5 del grupo control (14.3%), se pudo obtener información del estado a los 6 meses de 21 pacientes del grupo de hipoglicemia (60%) y 17 del grupo control (48.6%) por medio de revisión de expedientes, en donde se podía documentar si los pacientes habían sido seguidos en consulta externa o habían fallecido.

Al momento de analizar la incidencia de desarrollo de infecciones nosocomiales se observa que ésta fue mayor en el grupo que desarrolló hipoglicemia que en el grupo control (8.6 vs 0%), confiriendo un RR 7.00; CI 0.37 – 130.70; P=0.1926. Esto puede atribuirse al hecho mencionado previamente que establece que los pacientes que desarrollan hipoglicemia están más críticamente enfermos y por lo tanto tienen más riesgo de desarrollar infecciones. Además, cabe mencionar que de los tres pacientes que desarrollaron infección nosocomial dos eran diabéticos, por lo cual se puede inferir que dichos pacientes tienen inmunosupresión funcional y por lo tanto son más propensos a infecciones.

Como muestra la Figura 3 se documentaron más días de estancia hospitalaria en pacientes que desarrollaron hipoglicemia que en quienes no la desarrollaron (18.4 vs 13.2 días respectivamente). Este hallazgo también concuerda con otros estudios realizados en donde se concluyó que los días de estancia hospitalaria aumentan proporcionalmente según el número de episodios de hipoglicemia que el paciente realiza durante su estadía.<sup>18</sup>

## 6.1 Conclusiones

- 6.1.1 La incidencia de hipoglicemia en pacientes en el área de encamamiento y unidad de cuidados intensivos calculada durante este estudio fue de 1.5%.
- 6.1.2 La mortalidad intra-hospitalaria en el grupo de pacientes que desarrolló hipoglicemia fue de 28.6%, comparado con 8.6% en el grupo control. Existió un mayor riesgo de mortalidad en el grupo de pacientes que desarrolló hipoglicemia durante su estancia hospitalaria que en quienes no la desarrollaron.
- 6.1.3 Las características epidemiológicas que confirieron riesgo para desarrollar hipoglicemia intra-hospitalaria durante este estudio fueron la presencia de diabetes mellitus y el uso de insulina intra-hospitalariamente.
- 6.1.4 Los pacientes que desarrollan hipoglicemia tienen más días de estancia hospitalaria que quienes no la desarrollan.
- 6.1.5 Existe mayor riesgo, aunque no estadísticamente significativo, de desarrollar infecciones nosocomiales en pacientes que presentan hipoglicemia durante su estancia hospitalaria que en quienes no la presentan.
- 6.1.6 Existe mayor riesgo de muerte a los seis meses en pacientes que desarrollan hipoglicemia durante su estancia hospitalaria que en quienes no la realizan. No hay diferencia en el número de re-hospitalizaciones.

## 6.2 Recomendaciones

- 6.2.1 Se sugiere para futuras investigaciones medir la severidad o gravedad de la enfermedad de los pacientes a su ingreso al hospital y al ingreso del estudio, con alguna escala validada como APACHE II. De esta manera se podrá determinar si la hipoglicemia es en realidad un predictor de mortalidad o simplemente un marcador de gravedad de enfermedad. Es decir, si los pacientes que realizan hipoglicemia están más enfermos y por consiguiente mueren más, no por la hipoglicemia en sí.
- 6.2.2 Podría considerarse medir la gravedad de la hipoglicemia en mg/dL para determinar si la misma tiene relación con la mortalidad.

## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dall T, Zhang Y, Chen Y, Quick W, Yang W, Fogli J. **The Economic Burden of Diabetes.** *Health Affairs* 2010;20:1.7.
2. Juárez V. **Costo de la Diabetes ascendería a \$4 mil millones en América Central.** *Guatemala Saludable.* Wanima Noticias. Noviembre 2009.
3. Organización Panamericana de la Salud. **Encuesta de Diabetes, Hipertensión y Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas.** Iniciativa Centroamericana de Diabetes. Villa Nueva, Guatemala 2006.
4. Guzmán Z, Palencia J, Walter J. **Prevalencia de Diabetes Mellitus en la Población Indígena del Departamento de Sololá.** *Revista Medicina Interna* 2002;13:9-13.
5. Van Den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. **Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients.** *N Engl J Med* 2001 Nov;345:1359-1367.
6. Tomky D. **Detection, Prevention and Treatment of Hypoglycemia in the Hospital.** *Diabetes Spectrum* 2005;18:39-44.
7. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters P, Milants I, et al. **Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU.** *N Engl J Med* 2006 Feb;354:449-461.
8. The NICE-SUGAR Study Investigators. **Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients.** *N Engl J Med* 2009 Mar;360:1283-1297.
9. American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. **Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes.** *Diabetes Care* 2005 May;28:1245-1249.
10. Bolli G. **How to Ameliorate the Problem of Hypoglycemia in Intensive s well as Nonintensive Treatment of Type 1 Diabetes.** *Diabetes Care* 1999;22:43-52.
11. Herbel G, Boyle P. **Hypoglycemia: Pathophysiology and Treatment.** *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000 Dec;29.

12. Cryer P. **Diverse Causes of Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Diabetes.** *N Engl J Med* 2004 May;350:2272-2279.
13. Banarer S, Cryer P. **Hypoglycemia in Type 2 Diabetes.** *Med Clin N Am* 2004 Jul;88(4):1107-1116.
14. Davis T, Brown S, Jacobs I, Bulsara M, Breuce D, Davis W. **Determinants of Severe Hypoglycemia Complicating Type 2 Diabetes: The Fremantle Diabetes Study.** *J Clin Endocrinol Metab* 2010 May;95(5):2240-2247.
15. Wexler D, Meigs J, Cagliero E, Nathan D, Grant R. **Prevalence of Hyper- and Hypoglycemia among Inpatients with Diabetes.** *Diabetes Care* 2007 Feb;30:367-369.
16. Kagansky N, Levy S, Rimon E, Cojocar L, Fridman A, Ozer Z, et al. **Hypoglycemia as a Predictor of Mortality in Hospitalized Elderly Patients.** *Arch Intern Med* 2003 Aug;163:1825-1829.
17. Krinsley J, Grover A. **Severe Hypoglycemia in Critically Ill Patients: Risk Factors and Outcomes.** *Crit Care Med* 2007 Oct;35:2262-2267.
18. Turchin A, Matheny M, Shubina M, Scanlon J, Greenwood B, Pandergrass M. **Hypoglycemia and Clinical Outcomes in Patients with Diabetes Hospitalized in the General Ward.** *Diabetes Care* 2009 Jul;32:1153-1158.
19. Mortensen E, García S, Leykum L, Nakashima B, Restrepo M, Anzueto A. **Association of Hypoglycemia with Mortality for Subjects Hospitalized with Pneumonia.** *Am J Med Sciences* 2010 Mar;339:239-243.
20. Kosiborod M, Inzucchi S, Goyal A, Krumholz H, Masoudi F, Xiao L, Spertus J. **Relationship Between Spontaneous and Iatrogenic Hypoglycemia and Mortality in Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction.** *JAMA* 2009 Apr;301:1556-1564.
21. Braithwaite S, Buie M, Thompson C, Baldwin D, Oertel M, Robertson B, et al. **Hospital Hypoglycemia: Not Only Treatment But Also Prevention.** *American Association of Clinical Endocrinologists* 2004 Apr;10:89-99.

22. Inzucchi S. **Management of Hyperglycemia in the Hospital Setting.** *N Engl J Med* 2006 Nov;355:1903-1911.
23. Wells B. **Treating Hypoglycemia in the General Practice.** *Brit Med J* 1993 Mar;306:600-601.
24. Ruiz A, Morillo L. **Epidemiología Clínica.** 1ª ed. Colombia, Panamericana, 2009. Pág 141-162.
25. García-Pelayo, R. **Diccionario Básico de la Lengua Española.** Primera ed. México, Larousse-Bordas, 1996.
26. Garner J, Jarvis W, Emori T, Horan T, Hughes J. **CDC Definitions for Nosocomial Infections.** *Am J Infect Control* 1988;16:28-40.
27. Porth C. **Essentials of Pathophysiology: Concepts of Altered Health States.** Hagerstown, Lippincott Williams & Wilkins, 2008. Pág 835.
28. National Kidney Foundation. **K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification.** *Am J Kidney Dis* 2002;39:1-266.
29. Bellomo R, Ronco C, Kellum J, Mehta R, Palevsky P. **Acute Renal Failure - Definition, Outcome Measures, Animal Models, Fluid Therapy and Information Technology Needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group.** *Crit Care.* Aug 2004;8:204-212.
30. Sierra M, Chichet A, Fernández M, Vadell M, Castrillón C, Giachero V, et al. **Prevalencia de Diabetes en Pacientes Internados: Factores Socioeconómicos-culturales, Educación de la Enfermedad y Dificultades para el Tratamiento.** *Rev Med Uruguay* 2003;19:34-44.
31. Gregory A, Maynard M, Huynh M, Renvall M. **Iatrogenic Inpatient Hypoglycemia: Risk Factors, Treatment, and Prevention.** *Diabetes Spectrum* 2008;21:241-247.
32. Maynard G, Huynh M, Renvall M. **Iatrogenic Inpatient Hypoglycemia: Risk Factors, Treatment, and Prevention.** *Diabetes Spectrum.* Oct 2008;21:241-247.

33. Miller S, Wallace R, Musher D, Septimus E, Kohl S, Baughn R. **Hypoglycemia as a Manifestation of Sepsis.** *Am J Med.* May 1980;68:649-654.
34. Yen-Yue L, Chin-Wang H, Wayne H, Shi-Jye C, Chin-Pyng W, Shih-Hung T. **Risk Factors for Recurrent Hypoglycemia in Hospitalized Diabetic Patients Admitted for Severe Hypoglycemia.** *Yonsei Med J.* May 2010;51:367-374.
35. Arem R. **Hypoglycemia Associated with Renal Failure.** *Endocrinol Metab Clin North Am.* Mar 1989;18:103-121.
36. Dickerson R, Hamilton L, Connor K, Maish G, Croce M, Minard G, et al. **Increased Hypoglycemia associated with Renal Failure during Continuous Intravenous Insulin Infusion and Specialized Nutritional Support.** *Nutrition.* Jul 2007;27:766-772.
37. Arinzon Z, Fidelman Z, Berner Y, Adunsky A. **Infection-Related Hypoglycemia in Institutionalized Demented Patients: A Comparative Study of Diabetic and Nondiabetic Patients.** *Arch Gerontol Geriat.* Sept 2007;45:191-200.

## X. ANEXOS

### Anexo 1: Instrumento de Recolección de Datos

CASO \_\_\_\_ CONTROL \_\_\_\_

Número de Registro: \_\_\_\_\_

AL MOMENTO DE HIPOGLICEMIA

Número de Identificación: \_\_\_\_\_

Diabetes: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Insulina: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Sexo: M \_\_\_\_ F \_\_\_\_

Hipoglicemiantes Orales: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Área Crítica \_\_\_\_ Encamamiento \_\_\_\_

Infección de la Comunidad: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Diagnósticos: \_\_\_\_\_

Infección Nosocomial: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Alteración de Conciencia: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

\_\_\_\_\_

IRA: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

\_\_\_\_\_

IRC: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Consultó por hipoglicemia: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

### DURANTE HOSPITALIZACIÓN

Días de Estancia Hospitalaria: \_\_\_\_\_

Número de Episodios de Hipoglicemia: \_\_\_\_\_

Infección Nosocomial: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Muerte Intrahospitalaria: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Morbilidades: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

A LOS SEIS MESES

Muerte en los 6 meses: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Re-hospitalizaciones: \_\_\_\_\_

Visitas al hospital: \_\_\_\_\_

Morbilidades; \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

PARA MOTIVOS DE CONTACTO

Nombre de paciente: \_\_\_\_\_

Número de teléfono: \_\_\_\_\_

Nombre de familiares: \_\_\_\_\_

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: “Hipoglicemia y su Relación con Mortalidad en Pacientes de Encamamiento y Unidad de Cuidados Intensivos de Medicina Interna” para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.