



**PREVALENCIA
DE LA HIPOGLUCEMIA SUBCLÍNICA
O ASINTOMÁTICA
EN PACIENTES DIABÉTICOS
DE ALTO RIESGO
EN UNA CONSULTA
DE ATENCIÓN PRIMARIA.**

Facultad de Medicina Universidad Miguel Hernández

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**MÁSTER UNIVERSITARIO EN MEDICINA
DE URGENCIAS Y EMERGENCIAS 2015-2017**

Alumna: Diana Ferrandis Mayor
Tutor académico: Domingo Orozco Beltrán
Presentación: 6 de julio de 2017

ABSTRACT

Aims: To investigate the presence and risk factors for hypoglycaemia unawareness in a group of patients with diabetes mellitus with high cardiovascular risk attending primary care clinics.

Methods: We analyzed a representative sample of participants with diabetes mellitus and high cardiovascular risk according to the Framingham Risk Score who attended two primary care clinics in Spain. Hypoglycemia unawareness was evaluated using the Clarke's questionnaire.

Results: A total of 202 patients (135 male) with diabetes mellitus aged 68.5 ± 11.3 years and with duration of disease of $8.3 (\pm 7.5)$ years were included in the study. Patients were treated with low-risk hypoglycaemia regimens ($n = 118$) or high-risk hypoglycaemia regimens ($n = 84$). The mean value of HbA1c was $6.9 \pm 1.3\%$.

According to Clarke's questionnaire, 169 (84%) patients had normal symptomatic awareness of hypoglycemia, 22 (10%) patients had unawareness of hypoglycaemia, and 11 (5%) patients were non-classified. Patients with unawareness of hypoglycaemia had longer duration of diabetes (Odds Ratio [OR]: 2.38; 95 Confidence Interval [CI]: 0.95-6.00; $P = 0.057$) and previous episodes of symptomatic hypoglycaemia (OR: 1.75; CI: 1.38-2.23; $P < .001$).

Conclusions: Clinicians caring for patients with diabetes should assess the risk of unawareness of hypoglycaemia. We identified variables associated with unawareness of hypoglycaemia that will help to identify patients who will require strategies to prevent the risk of severe hypoglycaemia.

Key words: Diabetes mellitus, primary care, hypoglycaemia unawareness.

ÍNDICE:

1. TÍTULO	4
2. FINALIDAD DEL ESTUDIO.....	4
2.1 DESCRIPCIÓN DE LA SITUACIÓN PROBLEMA.....	4
2.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	5
3. JUSTIFICACIÓN.....	5
4. OBJETIVOS.....	5
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	5
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	5
5. HIPÓTESIS.....	5
6. DISEÑO METODOLÓGICO.....	6
6.1 TIPO DE ESTUDIO.....	6
6.2 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN.....	6
6.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	6
6.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	6
6.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	6
7. ASPECTO ETICOS Y LEGALES.....	6
8. MÉTODOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS PARA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....	7
8.1 MEDICIONES.....	7
8.2 DATOS DEMOGRAFICOS Y VARIABLES.....	7
9. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACION.....	12
9.1 ANALISIS ESTADISTICO.....	12
10. RESULTADOS.....	13
11. SEGSOS POSIBLES DEL ESTUDIO.....	20
12. DISCUSIÓN	20
13. CONCLUSIONES	21
14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22
15. ANEXOS.....	24
12.1 HOJA RECOLECCION DE DATOS.....	24
12.2 CUESTIONARIO DE CLARK.....	25
12.3 CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	26

1. TÍTULO

Prevalencia de la hipoglucemia subclínica o asintomática en pacientes diabéticos de alto riesgo en una consulta de atención primaria.

2. FINALIDAD DEL ESTUDIO

2.1. Descripción de la situación problema

La Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica caracterizada por un exceso de glucosa en sangre que se desencadena cuando el organismo tiene la incapacidad de producir suficiente insulina o utilizarla con eficacia. De acuerdo con los consensos internacionales, se determina el diagnóstico de la diabetes con Glucemias en ayunas repetidas iguales o mayores de 126 mg/dl (7mmol/L) o una HbA1c mayor de (6,5%).

La diabetes mellitus se asocia a tasas de morbilidad y mortalidad considerablemente elevadas, por lo que se considera uno de los problemas más importantes de salud pública, afectando a cerca de 366 millones de personas a nivel mundial en 2011 y se proyecta su aumento hasta 552 millones en 2030. El 80% de las personas viven en países con ingresos medios y bajos, la mayoría de las personas de 40 y 59 años de edad, donde el 50% están sin diagnosticar. La diabetes ha causado 4,6 millones de muertes en 2011, ocupando el 11% de los gastos en salud en adultos.

En España como muestra el estudio Valencia la prevalencia de la enfermedad es del 14.1% para la población valenciana mayor de 18 años.

Esta enfermedad no produce síntomas significativos en las primeras fases y solo cuando aparecen las complicaciones por compromiso de órganos diana como son la enfermedad cardiovascular, la pérdida de la agudeza visual o de la función renal, entre otras, son consecuencia del mal control glucémico y es ya un momento tardío para asistencia igual que esperar a ser detectada incidentalmente en una revisión médica ocasional.

El tratamiento de la diabetes mellitus requiere de los estilos de vida saludable; el evitar hábitos tóxicos, una adecuada dieta y un ejercicio regular, además de tratamientos farmacológicos. Estos últimos pueden llevar a cuadros de hipoglucemia que puede ser graves, moderados o leves como consecuencia inherente al tratamiento. Y esta a su vez es una causa conocida de mayor morbimortalidad en algunos grupos de pacientes con alto riesgo cardiovascular asociada a mayor tiempo de evolución de la diabetes, que generalmente son aquellos con edades mayores.

Una de las causas puede estar relacionada a efectos inherentes al mismo tratamiento farmacológico, tanto por efecto de la medicación o por el sobre tratamiento que pueden recibir buscando alcanzar metas terapéuticas altas en valores de HbA1c menores a 7% en algunos grupos de edad, logrados por la aparición de **hipoglucemias o valores por debajo de 70 mg/dl (3,9 mmol/L), con o sin síntomas clínicos**. Teniendo una prevalencia de hipoglucemia subclínica o asintomática en diabéticos tipo 2 insulinizados hasta del 39% en nuestro medio (Orozco-Beltrán D et al, Diabetes Ther.2014 PMID:24515748).

Los pacientes con diabetes de alto riesgo cardiovascular son aquellos con antecedentes de eventos previos o un Framingham mayor al 20% que si presentan hipoglucemias les puede desfavorecer en la aparición de nuevas complicaciones derivadas del stress oxidativo y la hipoxia celular desencadenada por los mecanismos contra reguladores en stress metabólico que a su vez pueden ser los causantes de arritmias y aterogénesis entre otros mecanismos desconocidos, causas fin por ende del aumento de la mortalidad en estos pacientes.

2.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de la hipoglucemia subclínica o asintomática y la asociación de los factores de riesgo modificables de los pacientes diabéticos de alto riesgo en una consulta de atención primaria?

3. JUSTIFICACIÓN

La Diabetes Mellitus no es solo una enfermedad sino que constituye un factor de riesgo establecido para muchas enfermedades de mayor letalidad que afectan al individuo y a grandes poblaciones. Para lograr su adecuado tratamiento se realiza una combinación del control de factores de riesgo modificables y el tratamiento farmacológico, que si bien se logra mantener el paciente en niveles de glucemia adecuados con un tratamiento exitoso, siempre existe el riesgo de sobre tratar algunos pacientes y es la hipoglucemia la complicación añadida, que puede inclusive aumentar la letalidad en estos pacientes por efectos directos.

Es por esto que surgió la necesidad de conocer la prevalencia de los factores de riesgo modificables y de hipoglucemia subclínica en nuestros paciente con Diabetes Mellitus tipo 2, con fines de planear actuaciones para mantener en optimo control y así prevenir sus complicaciones, pueda corregir su estilo de vida, creando hábitos saludables que refuercen su salud, evitando enfermedades de alto riesgo y los gastos que las mismas acarrear.

De igual manera corresponde a las autoridades sanitarias y políticas intervenir de forma adecuada sobre la prevención y fomento de estilos de vida saludable, formulando estrategias dirigidas a toda la población, educando en temas como dieta adecuada, el ejercicio, evitar el sobrepeso, no fumar, evitar el consumo de alcohol y fundamentalmente controlar todos estos factores desde la infancia.

4. OBJETIVOS:

4.1. Objetivo general:

- Determinar la prevalencia de la hipoglucemia subclínica en pacientes diabéticos de una consulta de atención primaria y de los factores de riesgo modificables de esta población.

4.2. Objetivos específicos:

- Identificar los eventos de hipoglucemia subclínica y comorbilidad asociada en pacientes diabéticos de alto riesgo.
- Identificar los tratamientos de la diabetes de estos pacientes y su asociación clínica.
- Identificar los factores de riesgo cardiovascular modificables con mayor morbimortalidad.
- Identificar los antecedentes alimentarios.
- Valorar el antecedente de actividad física.
- Identificar los antecedentes del consumo de cigarrillo y alcohol.

5. HIPÓTESIS:

La prevalencia de la hipoglucemia subclínica o asintomática en pacientes diabéticos es elevada y es posible determinar los factores de riesgo modificables de esta población.

6. DISEÑO METODOLÓGICO:

6.1. Tipo de estudio: Descriptivo observacional transversal.

6.2. Descripción de la población:

Población mayor de 18 años de edad, de ambos sexos, con diagnóstico y en tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 de por lo menos un año de evolución, con o sin síntomas de hipoglucemia en los últimos 6 meses, y con factores de riesgo modificables; definiendo como pacientes caso aquellos con glucemias igual o menor de 70 mg/dl, y como control se utilizaron los pacientes con cifras por encima de este valor de glucemias y con HbA1c dentro del mismo rango. Los pacientes son pertenecientes a los consultorios de médico de familia de los centros de salud de Foietes en Benidorm y Almassera de Tonda en Villajoyosa - Alicante – España.

6.3. Tamaño de la muestra:

Se seleccionó de manera consecutiva y por conglomerados, asumiendo la proporción objetivada en otros estudios de hipoglucemia subclínica o asintomática en diabéticos tipo 2 del 39%, un nivel de confianza del 95% y una precisión del 5%, para una muestra de 203 sujetos, excluyendo las pérdidas del 15%.

6.4. Criterios de inclusión:

- Pacientes adultos mayores 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de al menos un año de diabetes mellitus tipo 2.
- Pacientes con al menos un evento cardiovascular, un Framigan mayor al 20% o al menos un factor de riesgo modificable.
- Consentimiento informado de participación en el estudio

6.5. Criterios de exclusión:

- Pacientes sin diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.
- Pacientes pediátricos con diabetes mellitus o hiperglucemia.
- Pacientes con diabetes inducida por el embarazo.
- Pacientes con diagnóstico de hipoglucemia no asociada a tratamiento diabético.
- Negativa explícita del paciente, su familia o representante legal para ser incluido en el estudio.

7. ASPECTOS ETICOS Y LEGALES:

El proyecto respetará en todo momento los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki (Asamblea Médica Mundial), en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina, en la Declaración Universal de la UNESCO sobre el genoma humano y los derechos humanos, así como los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos y la bioética. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Formación del Hospital Marina Baixa y remitido al Comité de Investigación y Formación del Hospital de San Juan.

8. MÉTODOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS PARA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN:

8.1. Mediciones:

Los datos recolectados para el análisis desde las historias de los pacientes basándose en registro electrónico y a través de un formulario preestablecido de entrevista y exploración a los pacientes, repartiendo el número de pacientes a estudiar por los investigadores.

8.2. Datos demográficos y variables:

- Datos de identificación: Edad, sexo, peso, talla, perímetro abdominal, IMC, tipo y tiempo de evolución de la diabetes.
- Antecedentes de Hipertensión Arterial (HTA), Enfermedad Isquémica Cardíaca (IAM), Enfermedad isquémica cerebral (ACV), Enfermedad Renal Crónica (ERC), Enfermedad Arterial Periférica (EAP), Retinopatía Diabética (RPD).
- La presión arterial se realizaron tomas de acuerdo a las recomendaciones de la OMS al 1 minuto y 5 minutos, tomando la menor valor.
- Identificación de dieta adecuada, mediante preguntas sección 2g del cuestionario (Hispanic Diabetes Management and Prevention Formal Pre Test Assessment -T1) Baylor College School of Medicine.
- Valoración de la actividad física, se valorará mediante la versión corta del cuestionario Internacional de actividad física (IPAQ).
- Consumo de alcohol en gr/alcohol.
- Tabaquismo en paquetes/año.
- Número de glucemias menores 70 mg/dl en los últimos 6 meses
- Nivel de HbA1c en %, Colesterol total (mg/dl), Colesterol HDL (mg/dl), Creatinina (mg/dl), Micro albuminuria (mg/dl).
- Tratamientos farmacológicos actuales.
- Cuestionario de Clark.

Descripción de las Variables:

Nombre de la Variable	Definición	Naturaleza	Nivel	Categoría	Descripción
Edad	Edad genealógica	Cuantitativa	Ordinal	<30 31-60 >60	
Sexo	Genero	Cualitativa	Ordinal	Masculino Femenino	
Peso Talla IMC	Valor en kg Valor en cm Calculo de la formula Peso/Talla ²	Cuantitativa Cuantitativa Cuantitativa	Ordinal Ordinal Ordinal	Kg cm Valor	
Tipo Diabetes	Clasificación diabetes	Cualitativa	Ordinal	Tipo 1 Tipo 2	
Tiempo Enfermedad	Tiempo evolución	Cuantitativa	Ordinal	años	

Nombre de la Variable	Definición	Naturaleza	Nivel	Categoría	Descripción
HTA	Diagnostico Hipertensión Arterial	Cualitativa	Ordinal	Si No	
IAM	Diagnostico Enfermedad isquémica Cardiaca	Cualitativa	Ordinal	Si No	
ACV	Diagnostico Enfermedad Isquémica Cerebral	Cualitativa	Ordinal	Si No	
EPA	Diagnostico Enfermedad Arterial Periférica	Cualitativa	Ordinal	Si No	
ERC	Diagnostico Enfermedad Renal Crónica (Nefropatía DM)	Cualitativa	Ordinal	Si No	
RPD	Diagnostico Retinopatía Diabética	Cualitativa	Ordinal	Si No	

Nombre de la Variable	Definición	Naturaleza	Nivel	Categoría	Descripción
TA	Cifra promedio de la presión arterial menor toma al 1 y 5 Minutos.	Cuantitativa	Ordinal	Valor mm Hg	
Dieta	Uso Adecuado de la dieta valorado con cuestionario BCM.	Cualitativa	Ordinal	Si No	
Dieta Grafico	Dibujos dieta adecuada	Cuantitativa Cualitativa	Ordinal Ordinal	Puntaje A,B,C	A: Incorrecto B: Correcto C: Incorrecto
Ejercicio	Actividad física valorada con cuestionario IPAQ (7ultimos días)	Cualitativa Cuantitativa	Ordinal Ordinal	Intenso Moderado Caminar Sentado Tiempo	Esfuerzo físico de pesos, aeróbico o deportivo Ejercicio que aumenta la respiración por más de 10 minutos Marcha normal por al menos 10 minutos Todo el tiempo del día días, horas, minutos
Alcohol	Consumo de alcohol calculado por formula	Cuantitativa	Ordinal	Valor	$gr/alcohol = (Vol. en cc) \times (\%) \times 0.8 / 100$
Tabaco	Consumo de tabaco calculado por formula	Cuantitativa	Ordinal	Valor	$paquetes/año = (cigarrillos/20) \times (años fumando)$

Nombre de la Variable	Definición	Naturaleza	Nivel	Categoría	Descripción
NoGlu70	Numero glucemias registradas < 70mg/dl. en los últimos 6 meses.	Cuantitativa	Ordinal	Valor	mg/dl
Hb1Ac	Valor de Hemoglobina glucosilada en %	Cuantitativa	Ordinal	Valor	%
ColesT	Valor de Colesterol total	Cuantitativa	Ordinal	Valor	mg/dl
ColesHDL	Valor de Colesterol HDL	Cuantitativa	Ordinal	Valor	mg/dl
Creat	Valor de Creatina Sérica	Cuantitativa	Ordinal	Valor	mg/dl
Microalb	Valor de Micro albuminuria	Cuantitativa	Ordinal	Valor	mg/dl
MDR	Filtrado Glomerular	Cuantitativa	Ordinal	Valor	Calculadora SENEfro http://www.senefro.org/modules.php?name=calcfg .
Framig	Índice de Framingham	Cuantitativa	Ordinal	Valor	Calculadora NIH http://cvdrisk.nhlbi.nih.gov
Fármacos	Tipo de tratamiento	Cualitativa	Ordinal	Nombre	
Clark	Cuestionario Clark	Cualitativa	Ordinal	>4 <2	Disminución conciencia o Hipoglucemia subclínica Consiente o Hipoglucemia clínica

9. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

Se realizó una cuantificación informática y de estadística para la determinación de los resultados, utilizando SPSS ver. 20.

9.1. Análisis estadístico:

Se realizó un análisis descriptivo de las características demográficas y clínicas de población estudiada. Se realizó análisis de las proporciones de las variables categóricas y se realizó análisis de varianza para comparación de las medias. (ver Tabla 1)

Se calculó la correlación estadística entre los valores de Glucemia y Hb1Ac con la presencia o no de hipoglucemia subclínica con Prueba T asumiendo como valor de significancia estadística una $p < 0,05$.

Se realizaron coeficientes de regresión lineal múltiple y ANOVA, tanto para las glucemias como para la HbA1c. Se realizó una regresión logística multinomial utilizando como variable dependiente la presencia o no de hipoglucemia subclínica obtenida mediante el cuestionario de Clark en pacientes con diabetes tipo 2, comparando con cada uno de los factores de riesgo cardiovascular y tratamientos de los pacientes.

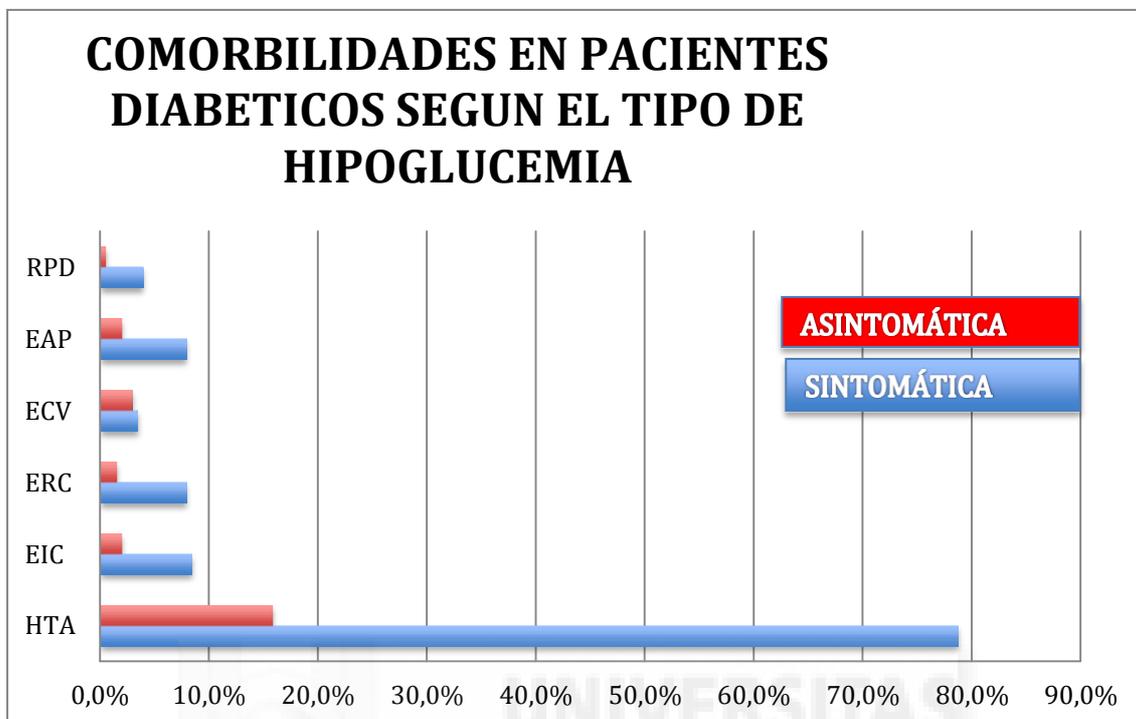


10. RESULTADOS:

10.1. Tabla No.1- Datos demográficos y variables:

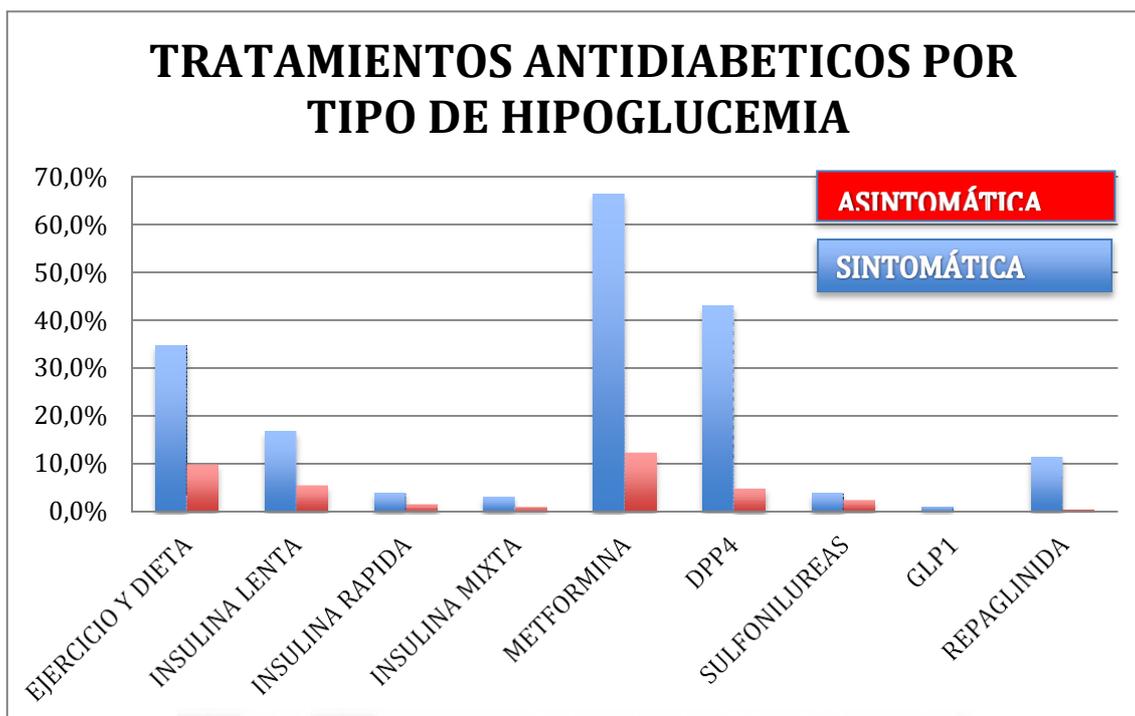
TIPO DIABETES				
		Frecuencia	%	
	TIPO 1	5	2,5	
	TIPO 2	197	97,5	
SEXO				
	FEMENINO	67	33,2	
	MASCULINO	135	66,8	
Mínimo Máximo Media Desv. típ.				
AÑOS DIABETES	1	45	8,3	7,5
EDAD (Años)	31	89	68,5	11,3
PESO (Kg.)	7	158	78,2	16,8
TALLA (cms.)	78	183	162,1	10,7
PERIMETRO ABDOMINAL (cms)	81	130	108,8	16,6
IMC (%)	18	49	29,6	5,1
TA SISTOLICA (TAS mmHg.)	90,0	184,0	131,6	16,3
TA DIASTOLICA (TAD mmHg.)	40,0	120,0	74,5	10,4
MAPA (TAS mm Hg.)	80,0	145,0	124,4	10,0
MAPA (TAD mm Hg.)	55,0	85,0	70,8	7,0
Hb1Ac (%)	5	13	6,98	1,204
COLESTEROL (mg/dl.)	92	513	175,0	48,6
HDL (mg/dl.)	22	122	51,5	15,3
LDL (mg/dl.)	8	318	95,0	38,2
TRIGLICERIDOS (mg/dL.)	36	945	159,95	119,18
CREATININA (mg/dl.)	0	82	1,4	5,7
MICROALBUMINURIA (mg/L.)	1	1900	53,7	181,2
INDICE FRAMINGHAM (%)	2	66	29,8	11,9
CONSUMO ALCOHOL (g/dL)	8	60	21,3	14,6
CONSUMO TABACO (Año/Paquete)	1	70	22,0	23,4
Frecuencia %				
DIETA (PTA1-Baylor College Medicine)	INADECUADA	78	38,6	
	ADECUADA	124	61,4	
DIETA GRAFICA	ADECUADA	102	50,5	
	INADECUADA	100	49,5	
ACTIVIDAD FISICA (IPAQ)	SENTADO	33	16,3	
	CAMINAR	163	80,7	
	MODERADA	4	2	
	INTENSA	2	1	
TOTAL (N):		202		

10.2. Grafico No.1 y Tabla No.2:



	Frecuencia	%
HIPERTENSION ARTERIAL	191	94,6
ENFERMEDAD ISQUEMICA CARDIACA	21	10,4
ENFERMEDAD RENAL CRONICA	19	9,4
ENFERMEDAD CEREBRAL VASCULAR	13	6,4
ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFERICA	20	9,9
RETINOPATIA DIABETICA	9	4,5
TOTAL (N):	202	

10.3. Grafico No. 2 y Tabla No. 3:



	SINTOMÁTICA	ASINTOMÁTICA
EJERCICIO Y DIETA	34,7%	9,9%
INSULINA BASAL	16,8%	5,4%
INSULINA RAPIDA	4,0%	1,5%
INSULINA MIXTA	3,0%	1,0%
METFORMINA	66,3%	12,4%
DPP4	43,1%	5,0%
SULFONILUREAS	4,0%	2,5%
GLP1	1,0%	0,0%
REPAGLINIDA	11,4%	0,5%
TOTAL (N):	202	

10.4. Validez de los Datos:

Se analizaron un total de N= 202 pacientes con Diabetes Mellitus, de los cuales el 97,5% fueron tipo 2, con valores de Hb1Ac de 7,53 (IC95%: 6,70-8,36) y el promedio de Glucemias menores de 70 mg/dl en los últimos 6 meses fue de 2,26 (IC95%: 1-7) en 54 pacientes, de los cuales 34 informaron hipoglucemias inadvertidas o asintomática según el cuestionario de Clark, siendo estadísticamente significativa ($p < 0,05$), la correlación entre los valores de glucemia, HbA1c y la presencia o no de hipoglucemia subclínica.

La prevalencia de hipoglucemia subclínica reportada según nuestro estudio es de 16,83%. Se verificó la normalidad de las variables con la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p > 0,924$). Hemos convertido las variables alfanuméricas en numéricas en nuestra base de datos y así poder realizar los test con el programa SPSS v20.

Se realizaron coeficientes de regresión lineal múltiple y ANOVA, tanto para las números de glucemias menores de 70 mg/dl (NUMHIPOGLU) y como para la HbA1c con un valor de $p < 0,022$

ANOVA^a

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1					
Regresión	1,217	1	1,217	5,562	,022 ^b
Residual	11,376	52	,219		
Total	12,593	53			

a. Variable dependiente: Hb1Ac

b. Variables predictoras: (Constante), NUMHIPOGLU

Coeficientes^a

Modelo	Coeficientes no estandarizados	Coeficientes tipificados		t	Sig.
		B	Error típ.		
1					
(Constante)	,815	,101		8,055	,000
NUMHIPOGLU	-,082	,035	-,311	-2,358	,022

a. Variable dependiente: Hb1Ac

10.5. Relaciones entre variables:

En la población de pacientes diabéticos de alto riesgo cardiovascular con índice Framingham a 10 años con valor $> 20\%$ se les realizó una regresión logística multinomial, utilizando como variable dependiente la presencia o no de hipoglucemia subclínica obtenida mediante el cuestionario de Clark en pacientes con diabetes tipo 2, comparando con cada uno de los factores de riesgo cardiovascular modificables y los tratamientos de los pacientes.

10.6. MODELO REGRESION MULTINOMINAL PARA FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES:

Resumen del procesamiento de los casos

		N	Porcentaje marginal
HIPOGLUCEMIA	SINTOMÁTICA	168	83,2%
	ASINTOMÁTICA	34	16,8%
DIETA	,00	78	38,6%
	1,00	124	61,4%
ACTIVIDAD	,00	33	16,3%
	1,00	169	83,7%
TABACO	NO	176	87,1%
	SI	26	12,9%
ALCOHOL	NO	174	86,1%
	SI	28	13,9%
Válidos		202	100,0%
Perdidos		0	
Total		202	
Subpoblación		13 ^a	

a. La variable dependiente sólo tiene un valor observado en 4 (30,8%) subpoblaciones.

Información del ajuste del modelo

Modelo	Criterio de ajuste del modelo	Contrastes de la razón de verosimilitud		
	-2 log verosimilitud	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Sólo la intersección	30,155			
Final	29,695	,460	4	,037

Pseudo R-cuadrado

Cox y Snell	,002
Nagelkerke	,004
McFadden	,003

Contrastes de la razón de verosimilitud

Efecto	Criterio de ajuste del modelo	Contrastes de la razón de verosimilitud		
	-2 log verosimilitud del modelo reducido	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Intersección	29,695 ^a	,000	0	.
DIETA	29,950	,255	1	,013
ACTIVIDAD	29,794	,099	1	,054
TABACO	29,730	,035	1	,051
ALCOHOL	29,774	,079	1	,039

De acuerdo a los resultados obtenidos con este modelo, hay diferencias significativa entre las variables analizadas con relación a factores de riesgo modificables, y la aparición de hipoglucemia inadvertida. $p < 0,05$.

10.7. MODELO REGRESION MULTINOMINAL PARA TRATAMIENTOS ASOCIADOS:

Resumen del procesamiento de los casos

		N	Porcentaje marginal
HIPOGLUCEMIA	SINTOMÁTICA	168	83,2%
	ASINTOMÁTICA	34	16,8%
EJERCICIO		112	55,4%
	EJERCICIO Y DIETA	90	44,6%
INSULENTA		157	77,7%
	INSULINA LENTA	45	22,3%
INSURAP		191	94,6%
	INSULINA RAPIDA	11	5,4%
INSUMIX		194	96,0%
	INSULINA MIXTA	8	4,0%
METFORMINA		43	21,3%
	METFORMINA	159	78,7%
IDDP4		105	52,0%
	IDPP4	97	48,0%
SULFONILUREAS		189	93,6%
	SULFONILUREAS	13	6,4%
REPAGLINIDA		178	88,1%
	REPAGLINIDA	24	11,9%
Válidos		202	100,0%
Perdidos		0	
Total		202	
Subpoblación		41 ^a	

a. La variable dependiente sólo tiene un valor observado en 29 (70,7%) subpoblaciones.

Información del ajuste del modelo

Modelo	Criterio de ajuste del modelo	Contrastes de la razón de verosimilitud		
		Chi-cuadrado	gl	Sig.
Sólo la intersección	80,583			
Final	62,052	18,531	8	,018

Pseudo R-cuadrado

Cox y Snell	,088
Nagelkerke	,147
McFadden	,101

Contrastes de la razón de verosimilitud

Efecto	Criterio de ajuste del modelo	Contrastes de la razón de verosimilitud		
	-2 log verosimilitud del modelo reducido	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Intersección	62,052 ^a	,000	0	.
EJERCICIO	64,091	2,040	1	,153
INSULENTA	64,329	2,277	1	,131
INSURAP	62,587	,536	1	,464
INSUMIX	63,354	1,302	1	,254
METFORMINA	63,559	1,508	1	,219
IDDP4	66,428	4,377	1	,036
SULFONILUREAS	68,175	6,123	1	,013
REPAGLINIDA	63,818	1,767	1	,184

De acuerdo a los resultados obtenidos con este modelo, hay diferencias significativas entre las variables analizadas con relación a los tratamientos asociados, y la aparición de hipoglucemia asintomática. $p < 0,05$.

En cuanto a la significancia por tipo de tratamientos se observa una diferencia estadísticamente significativa con $p < 0,05$ para las SULFONILUREAS y los IDDP4.

11. SESGOS POSIBLES DEL ESTUDIO

Respuestas erróneas por parte de los pacientes a los cuestionarios.

Valoración inadecuada de los síntomas y su correlación clínica por parte de los pacientes.

Inconsistencia de la recolección de la información por diferencias en los observadores.

12. DISCUSION:

En este estudio se observa una **prevalencia de hipoglucemia asintomática o subclínica** en pacientes diabéticos atendidos en una consulta de medicina de familia de un **16,3%** que contrasta con la reportada por Orozco-Beltrán, D. et al⁽²⁾ que daba un valor de 39%, lo cual puede ser explicado por las características de la población estudiada, ya que nuestra muestra incluyó una población con mayor dispersión de edad y no discrimino por el tipo de tratamiento antidiabético recibido por los pacientes.

Como pudimos observar con los modelos estadísticos empleados existe una diferencia significativa entre los grupos de pacientes diabéticos de alto riesgo cardiovascular con factores de riesgo modificables que tienen hipoglucemias asintomáticas comparado con las hipoglucemias sintomáticas, que se correlacionan con el metaanálisis publicado por Goto et al ⁽⁹⁾ que hace referencia al aumento de riesgo cardiovascular y la presencia de hipoglucemias.

Igualmente encontramos que la mayor diferencia por tratamientos se da con las **Sulfonilureas** lo cual tiene una clara correlación clínica ya que estos medicamentos se caracterizan por producir más hipoglucemias como primer efecto secundario.

Nos llama la atención que aparecieran los **inhibidores de la dipeptidil peptidasa- 4 o DPP-4**, con igual diferencia significativa, lo cual no tiene una igual correlación clínica, pero si bien estos no son causantes de primera línea para la hipoglucemia, también pueden causarla y estos datos se pueden explicar por ser los mayormente utilizados en nuestra población, y muchos de estos pacientes los toman en asociación con insulina.

Esto contrasta con los resultados de no significancia estadística en los pacientes con tratamientos con insulina, lo cual interpretamos que no se hace diferencia entre la hipoglucemia sintomática y la asintomática en nuestro estudio, lo cual no excluye a esta como causa de aparición de la misma.

Se denota el buen control glucémico por HbA1c de 6,9 (1-13), pero dadas las características de estos pacientes que tienen un alto riesgo cardiovascular delimitado por un Índice de Framingham de más 20%, y una edad media de 68,5 (+/-11.5) años, puede ser contraproducente por facilitar la aparición de hipoglucemias que aumentarían el riesgo cardiovascular de estos pacientes.

Objetivamos un bajo consumo de tabaco y alcohol en estos pacientes importante para disminuir el riesgo cardiovascular de los mismos. También vimos un peor cumplimiento, aunque aceptable, de la dieta y actividad física de estos pacientes, aunque la mayoría solo camina lo que se explica por la edad de los mismos.

Se necesitarían nuevos estudios para definir como pueden mejorar los riesgos cardiovasculares de pacientes con hipoglucemia subclínica para disminuir su morbimortalidad.

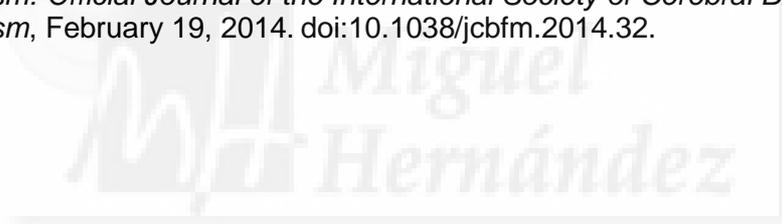
13. CONCLUSIONES

- Se determinó una prevalencia de hipoglucemia subclínica o asintomática en pacientes diabéticos en una consulta de AP del 16.3% e identificamos los Factores de Riesgo siendo el más prevalente la HTA.
- Asociamos las distintas comorbilidades (factores de riesgo) de los pacientes al tipo de hipoglucemia que sufrían. En todas, la más frecuente es la hipoglucemia sintomática.
- Identificamos los distintos tratamientos de la DM de estos pacientes y objetivamos hipoglucemias en todas ellas siendo más frecuente en pacientes tratados con metformina y con IDDP. Con menos frecuencia también se objetivaron hipoglucemias en pacientes tratados con Insulina basal y con ejercicio y dieta y con las Sulfonilureas.
- Identificamos los factores de riesgo modificables objetivando que la mayoría de pacientes analizados cumplían con una vida saludable. Vimos una baja prevalencia de consumo de tabaco y alcohol, aunque un peor cumplimiento de una dieta y de una actividad física diaria adecuada.
- Nuestro estudio tuvo una muestra de 202 pacientes. Creemos que fue insuficiente. Se necesitarían nuevos estudios, o ampliar este, con una muestra mayor para poder valorar mejor la prevalencia de la hipoglucemia asintomática y los factores de riesgo de esta población.

14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) American Diabetes Association. "Standards of Medical Care in Diabetes--2013." *Diabetes Care* 36 Suppl 1 (January 2013): S11–66. doi:10.2337/dc13-S011.
- 2) Orozco-Beltrán, Domingo, Pedro Mezquita-Raya, Antonio Ramírez de Arellano, and Manuel Galán. "Self-Reported Frequency and Impact of Hypoglycemic Events in Spain." *Diabetes Therapy: Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders*, February 11, 2014. doi:10.1007/s13300-014-0057-z.
- 3) Clarke, W L, D J Cox, L A Gonder-Frederick, D Julian, D Schlundt, and W Polonsky. "Reduced Awareness of Hypoglycemia in Adults with IDDM. A Prospective Study of Hypoglycemic Frequency and Associated Symptoms." *Diabetes Care* 18, no. 4 (April 1995): 517–522.
- 4) Bremer, Jan P, Kamila Jauch-Chara, Manfred Hallschmid, Sebastian Schmid, and Bernd Schultes. "Hypoglycemia Unawareness in Older Compared with Middle-Aged Patients with Type 2 Diabetes." *Diabetes Care* 32, no. 8 (August 2009): 1513–1517. doi:10.2337/dc09-0114.
- 5) Cryer, Philip E. "Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Diabetes." *Handbook of Clinical Neurology* 117 (2013): 295–307. doi:10.1016/B978-0-444-53491-0.00023-7.
- 6) ———. "Mechanisms of Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Diabetes." *The New England Journal of Medicine* 369, no. 4 (July 25, 2013): 362–372. doi:10.1056/NEJMr1215228.
- 7) Cryer, Philip E, Stephen N Davis, and Harry Shamoon. "Hypoglycemia in Diabetes." *Diabetes Care* 26, no. 6 (June 2003): 1902–1912.
- 8) Fowler, Grant C, and Deepa A Vasudevan. "Type 2 Diabetes Mellitus: Managing Hemoglobin A(1c) and beyond." *Southern Medical Journal* 103, no. 9 (September 2010): 911–916. doi:10.1097/SMJ.0b013e3181eb34b2.
- 9) Goto, Atsushi, Onyebuchi A Arah, Maki Goto, Yasuo Terauchi, and Mitsuhiro Noda. "Severe Hypoglycaemia and Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-Analysis with Bias Analysis." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 347 (2013): f4533.
- 10) Graveling, Alex J, and Brian M Frier. "Hypoglycemia Unawareness Is Associated with Reduced Adherence to Therapeutic Decisions in Patients with Type 1 Diabetes: Evidence from a Clinical Audit: Response to Smith et Al." *Diabetes Care* 33, no. 1 (January 2010): e15; author reply e16. doi:10.2337/dc09-1594.
- 11) Høi-Hansen, Thomas, Ulrik Pedersen-Bjergaard, and Birger Thorsteinsson. "Classification of Hypoglycemia Awareness in People with Type 1 Diabetes in Clinical Practice." *Journal of Diabetes and Its Complications* 24, no. 6 (December 2010): 392–397. doi:10.1016/j.jdiacomp.2009.07.006.
- 12) Jonas, Dan, Erin Van Scoyoc, Kate Gerrald, Roberta Wines, Halle Amick, Matthew Triplette, and Thomas Runge. *Drug Class Review: Newer Diabetes Medications, TZDs, and Combinations: Final Original Report*. Drug Class Reviews. Portland (OR): Oregon Health & Science University, 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54209/>.
- 13) Jones, Allan, Beryl Primrose Gladstone, Marlene Lübeck, Nanna Lindekilde, Dominic Upton, and Werner Vach. "Motivational Interventions in the Management of HbA1c Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Primary Care Diabetes*, February 10, 2014. doi:10.1016/j.pcd.2014.01.009.
- 14) Kushner, Pamela. "Minimizing the Risk of Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus." *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 3 (2010): 49–53.
- 15) Moheet, A, A Kumar, L E Eberly, J Kim, R Roberts, and E R Seaquist. "Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Healthy Humans: Comparison of Two vs Three Periods of Hypoglycemia on Hypoglycemia-Induced

- Counterregulatory and Symptom Response 5 Days Later.” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 99, no. 2 (February 2014): 664–670.
doi:10.1210/jc.2013-3493.
- 16) Neumann, Anne, Margareta Norberg, Olaf Schoffer, Fredrik Norström, Ingegerd Johansson, Stefanie J Klug, and Lars Lindholm. “Risk Equations for the Development of Worsened Glucose Status and Type 2 Diabetes Mellitus in a Swedish Intervention Program.” *BMC Public Health* 13 (2013): 1014.
doi:10.1186/1471-2458-13-1014.
 - 17) Nickerson, Helen D, and Sanjoy Dutta. “Diabetic Complications: Current Challenges and Opportunities.” *Journal of Cardiovascular Translational Research* 5, no. 4 (August 2012): 375–379. doi:10.1007/s12265-012-9388-1.
 - 18) Oyer, David S. “The Science of Hypoglycemia in Patients with Diabetes.” *Current Diabetes Reviews* 9, no. 3 (May 2013): 195–208.
 - 19) Smith, Charlotte B, Pratik Choudhary, Andrew Pernet, David Hopkins, and Stephanie A Amiel. “Hypoglycemia Unawareness Is Associated with Reduced Adherence to Therapeutic Decisions in Patients with Type 1 Diabetes: Evidence from a Clinical Audit.” *Diabetes Care* 32, no. 7 (July 2009): 1196–1198.
doi:10.2337/dc08-2259.
 - 20) Snell-Bergeon, Janet K, and R Paul Wadwa. “Hypoglycemia, Diabetes, and Cardiovascular Disease.” *Diabetes Technology & Therapeutics* 14 Suppl 1 (June 2012): S51–58. doi:10.1089/dia.2012.0031.
 - 21) Terpstra, Melissa, Amir Moheet, Anjali Kumar, Lynn E Eberly, Elizabeth Seaquist, and Gülin Oz. “Changes in Human Brain Glutamate Concentration during Hypoglycemia: Insights into Cerebral Adaptations in Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Type 1 Diabetes.” *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, February 19, 2014. doi:10.1038/jcbfm.2014.32.



15. ANEXOS

15.1. HOJA RECOLECCIÓN DE DATOS:

CASO No. _____ * ID SIP _____ HC: _____
Edad: _____ Sexo: _____ Peso: _____ Talla: _____
Perímetro Abdominal: _____, IMC _____
IMC: _____ PA _____ / _____ AMPA _____ / _____
Tipo DM: Tipo 1 _____ Tipo 2 _____ Tiempo en años DM: _____
HTA _____ IAM _____ ACV _____ EAP _____ ERC _____ RPD _____

Dieta (BAYLOR T1):

P1 ¿ Algún profesional de salud, médico o enfermera le ha dicho que siga un plan de alimentación o dieta? ___ No ___ Si ___ No estoy seguro.

P2 ¿ Con que Frecuencia sigue un plan de alimentación o dieta?
___ Nunca ___ En Ocasiones ___ Siempre

P3 ¿ Le han dicho que siga un horario para sus comidas y refrigerios?
___ No ___ Si ___ No estoy seguro.

P4 ¿ Con que frecuencia sigue un horario para sus comidas y refrigerios?
___ Nunca ___ En Ocasiones ___ Siempre.

P5 ¿ Le han dicho que pese o que mida sus alimentos?
___ No ___ Si ___ No estoy seguro

P6 ¿ Con qué frecuencia mide o pesa sus alimentos?
___ Nunca ___ En Ocasiones ___ Siempre.

P7 Identifique cual es la distribución del plato mas correcta al comer (VER DIBUJOS)
___ A ___ B ___ C

Actividad Física (IPAQ) : Durante los últimos 7 días:

___ Intensa ___ Dias ___ Horas ___ Minutos ___ No sabe
___ Moderada ___ Dias ___ Horas ___ Minutos ___ No sabe
___ Caminar ___ Dias ___ Horas ___ Minutos ___ No sabe
___ Sentado ___ Dias ___ Horas ___ Minutos ___ No sabe

- ➔ Intensa (Levantar pesos pesados, cavar, ejercicios aeróbicos, bicicleta rapido)
- ➔ Moderada (Actividades que aumentan la respiración por lo menos 10 minutos)
- ➔ Caminar (Marcha normal por lo menos 10 minutos)
- ➔ Sentado (Tiempo total durante el dia en todos los sitios)

Alcohol: S ___ N ___ Cantidad: _____ gr/alcohol = (Vol. en cc) x (%) x 0.8 /100

Tabaco: S ___ N ___ Cantidad _____ paquetes/año = (cigarrillos/20) x (años fumando)

Número Glucemias < 70 mg/dl en los últimos 6 meses _____

Hipoglucemias:

LEVES _____ <70 mg/dl, MODERADAS _____ <50mg/dl, GRAVES _____ <30mg/dl.

Hb1Ac(%) _____ Colesterol Total (mg/dl) _____ Colesterol HDL (mg/dl) _____

Creatinina _____ mg/dl Micro albuminuria _____ mg/dl.

Tratamientos Actuales (Dosis):

___ Dieta y Ejercicio _____ Metformina
___ Insulina Rápida(dosis _____) _____ Insulina Lenta (dosis _____)
___ Insulina Mixta(dosis _____) _____ Inh. DPP4
___ Sulfonilureas _____ GLP1
___ Otros Cuales _____

15.2. Questionario de Clark:

1) Escoja una categoría que mejor lo describe

- Siempre tiene síntomas cuando su azúcar esta bajo (A)
 Algunas veces tiene síntomas cuando su azúcar esta bajo (R)
 Nunca tiene síntomas cuando su azúcar esta bajo (R)

2) Ha tenido perdida de algunos síntomas que presentaba antes cuando tenia el azúcar baja?

- si (R) no (A)

3) En los pasados seis meses que tan frecuente ha tenido episodios de hipoglucemia moderados? (Episodios en los que se ha sentido confuso, desorientado, adormilado y no se encontraba bien para tratarse usted mismo)

- Nunca (A) Una o Dos (R) Esporádicamente (R)

4) En el pasado año que tan frecuente ha tenido hipoglucemias severas? (Episodios donde ha estado inconsciente o ha tenido convulsiones y ha necesitado glucagón o glucosa intravenosa)

- Nunca (A) 1 vez (R) 2 veces (R) 3 veces (R)
 5 veces (R) 6 veces (R) 7 veces (R) 8 veces (R)
 9 veces (R) 10 veces (R) 11 veces (R)

5) Que tan frecuente en el ultimo mes ha tenido lecturas de glucemia < 70mg/dl **CON** síntomas?

- Nunca 1 a 3 veces 1 vez por semana 2-3 veces por semana
 4-5 veces por semana casi diario.

6) Que tan frecuente en el ultimo mes ha tenido lecturas de glucemia < 70mg/dl **SIN** síntomas?

- Nunca 1 a 3 veces 1 vez por semana 2-3 veces por semana
 4-5 veces por semana casi diario.

7) Que tanto tiene que bajarle el azúcar para que tenga síntomas?

- 60-69 mg/dl (A) 50-59 mg/dl (A) 40-49 mg/dl (R) < 40 mg/dl (R)

8) Hasta que punto puede decir que sus síntomas son porque su azúcar esta baja?

- nunca ocasionalmente a veces frecuentemente siempre

4 o mas R = disminución de la conciencia;

2 o menos R = Consiente.

15.3. **Consentimiento informado:**

CONSENTIMIENTO INFORMADO

D _____

_____ declaro que se me ha informado de la recolección de datos clínicos y de laboratorio relacionados con mi enfermedad y así mismo la aplicación terapéutica pertinente de acuerdo con las guías clínicas y recursos establecidos para el tratamiento de la Diabetes Mellitus acordes con mi situación actual.

De igual manera autorizo para que dicha información sea utilizada con fines científicos y académicos, siempre preservando las directrices éticas, protección de datos y secreto clínico.

Habiendo entendido lo que se me ha explicado referente a las exploraciones a realizar, acepto la realización de las citadas pruebas, y para que así conste firmo el presente documento.

Fecha, a _____ de _____ de 20_____

