



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A HISTORIA DE
HIPOGLUCEMIA EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2 HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL
NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS,
PERÍODO 2016-2017”**

Nombre del Autor: Medalit Cruces Crisóstomo

Nombre del Asesor: Anita Tarco Virto

LIMA – PERÚ

2019

RESUMEN

La mayor parte de los pacientes diabéticos en la evolución de su enfermedad presentaran algún episodio de hipoglucemia, que debe ser reconocido y tratado para evitar consecuencias negativas en el paciente. **Objetivo:** Determinar los factores de riesgo asociados a historia de hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) hospitalizados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el período de Enero 2016 a Diciembre 2017. **Diseño:** Se trata de un estudio descriptivo y analítico, observacional, retrospectivo, de corte transversal. **Población:** Todos os pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 atendidos en el HNERM que presentaron episodio de hipoglicemia. **Método:** Se seleccionarán a todos los pacientes hospitalizados por diagnóstico de “Diabetes Mellitus descompensada” de los años 2016 y 2017. Se llenará una ficha de recolección de datos. Se dividira a los pacientes en dos grupos: aquellos con antecedente de hipoglicemia registrado al ingreso de la hospitalización, y aquellos en los que no se ha registrado este dato, para la comparación correspondiente de las demás variables entre ambos grupos. **Análisis:** En el univariado se considerará media, desviación estándar, mediana y rango intercuartílico. Para variables dicotómicas, distribución de frecuencias. En el análisis bivariado se evaluará la fuerza de asociación mediante OR para variables cualitativas con corrección F exacta de Fisher y para variables cuantitativa se empleará el T de Student o la Suma de rangos de Wilcoxon si fuera el caso. Se realizará el análisis multivariado ingresando al modelo de regresión, tanto lineal múltiple como logística. **Palabras clave:** Diabetes mellitus tipo 2, hipoglicemia, control intensivo

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus se ha convertido a la fecha en una epidemia a nivel mundial. Se objetivan una serie de complicaciones en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), clasificados en complicaciones macrovasculares y microvasculares, todas ellas derivadas del mal control glicémico. En el esfuerzo de llevar un control estricto e intensivo del mismo, se ha reportado periodos de hipoglicemia en los pacientes con DM2, siendo estos eventos deletéreos para el organismo, conllevando una mayor mortalidad a corto y largo plazo.

En la literatura, se han definido una serie de factores asociados al riesgo de hipoglicemia, descritos en el presente trabajo, tales como el uso de medicamentos hipoglucemiantes el antecedente de complicaciones macro y microvasculares de la DM2, tiempo de diagnóstico de DM2, entre otros. Sin embargo, no se ha estudiado en nuestro medio, ni en nuestro ambiente hospitalario, la correlación de ciertos factores con el antecedente reciente de hipoglicemia, lo cual conlleva a una mayor cantidad de hospitalizaciones anuales y a mayor estancia hospitalaria.

Por este motivo, presentamos el presente proyecto de investigación, titulado: “FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A HISTORIA DE HIPOGLUCEMIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS, PERÍODO 2016-2017”, que busca dilucidar esta duda, para así permitirnos la prevención adecuada y respectiva en consultorios externos para afrontar estos casos, e intentar encontrar patrones que puedan ser modificables en ellos.

PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

1. Planteamiento del Problema

Estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que el número de personas con diabetes mellitus (DM) en el mundo se ha incrementado a 347 millones en la actualidad a nivel mundial, y se estima que para el 2030 habrá 366 millones. Por lo anterior, la diabetes se considera un problema de salud pública cuyo impacto en términos económicos, sociales y en la calidad de vida, la convierte en una prioridad nacional.¹ Se ha observado que el control de la glicemia sérica en pacientes con DM2 reduce las complicaciones microvasculares y macrovasculares.⁵ Lamentablemente, el control intensivo lleva a su vez el riesgo de presentar periodos de hipoglicemia,⁸ asociándose con una amplia gama de resultados clínicos adversos, entre ellos el aumento de la mortalidad en dichos pacientes.¹³

En diversos estudios, se han observado una serie de factores de riesgo para la presencia de hipoglicemia, entre ellas el control glicémico, un IMC bajo, alteración de la función renal, función cognitiva baja, historia de complicaciones macro y microvasculares, entre otros.

En nuestro ambiente hospitalario, no existe un estudio que asocie factores relacionados al perfil del paciente con DM2 con la hipoglicemia en sí, siendo esta observación de importancia para la clasificación del paciente en riesgo o la prevención en pacientes con DM2, por lo cual planteamos el siguiente problema de investigación:

¿Existen factores de riesgo identificables asociados a historia de hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 hospitalizados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en el período 2016-2017?

2. Marco Teórico, Conceptual y Referencial.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), anteriormente mal llamada "diabetes no insulino-dependiente" o "diabetes de inicio en adultos", representa el 90-95% de todos los casos conocidos de diabetes, abarcando pacientes caracterizados por una deficiencia relativa con secreción inadecuada de insulina y/o resistencia periférica a la insulina (RI).²

Al menos inicialmente, estas personas pueden no necesitar tratamiento insulínico para un control glicémico satisfactorio, ya que no ocurre una destrucción inmediata de células beta pancreáticas. Se ha observado en estudios de autopsias, que se pierde aproximadamente el 60% del tejido

pancreático en pacientes obesos con DM2, y un 40% en pacientes con DM2 con IMC dentro de los valores normales, concluyendo que los eventos en la DM2 aumentan la apoptosis celular,³ dando pie al uso de antidiabéticos orales (ADO) que mejoran la RI. Sin embargo es posible que, en el desarrollo de la enfermedad, se requiera de dosis incluso altas de insulina, como farmacoterapia adjuvante para optimizar el control glicémico.

Ante lo anterior, cabe indicar que no todos los pacientes con DM2 tienen sobrepeso u obesidad, definida como un índice de masa corporal (IMC) mayor a 25 o 30 kg/m², respectivamente. En general, la distribución de grasa corporal y una función alterada del tejido adiposo, en lugar de la masa grasa total, predicen mejor la RI y las complicaciones relacionadas a nivel individual,⁴ lo cual nos indica que no necesariamente han de requerir insulino terapia pacientes con mayor IMC.

De un modo u otro, se ha observado que el control de la glicemia sérica en pacientes con DM2 reduce las complicaciones microvasculares y macrovasculares. En el estudio prospectivo UKPDS, que incluyó a más de 3800 participantes caucásicos recién diagnosticados con DM2⁵ y el estudio Kumamoto,⁶ que reclutó a 110 participantes japoneses con DM2, se objetivó que la reducción de hemoglobina glicosilada (HbA1C) a valores de aproximadamente 7% en el grupo de tratamiento intensivo, redujo las complicaciones microvasculares en aproximadamente un 25% en comparación con el grupo de tratamiento convencional, existiendo un efecto heredado a posteriori (conocido como “memoria metabólica”) con la reducción continua de las complicaciones microvasculares, infarto de miocardio (IMA) y la mortalidad por todas las causas en el grupo tratado con anterioridad, a pesar de la interrupción del estudio.⁷

Sin embargo, el control intensivo lleva a su vez el riesgo de presentar periodos de hipoglucemia. Definida en pacientes con DM2 como episodios de glucosa capilar y/o sérica menores a 70 mg/dL (pues se considera como un valor prudente para el ajuste de la dosis terapéutica de los medicamentos hipoglucemiantes en la atención clínica, y a menudo se relaciona con la hipoglucemia sintomática),⁸ aparenta ser frecuente en pacientes hospitalizados con dicha patología, con una incidencia que oscila entre menos del 1% a más del 32% en los diferentes estudios.⁹ Este amplio rango de tasas de incidencia en diferentes estudios probablemente proviene de la pobre definición de hipoglucemia. Mientras que las pautas publicadas por la Asociación Americana de la Diabetes recomiendan considerar la hipoglucemia hospitalaria como cualquier nivel de glucosa sérica por debajo de 70 mg/dL, en las guías actuales del Grupo de Estudio Internacional de Hipoglucemia, la hipoglucemia severa, definida como el deterioro cognitivo severo que requiere la asistencia de otra persona para la recuperación, ahora se define a partir del valor glicémico menor a 54 mg/dL,¹⁰ aunque cabe señalar que este valor se recomienda en ensayos clínicos, mas no para el ambiente hospitalario.

Existen varios mecanismos plausibles por los cuales la hipoglucemia puede aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares y mortalidad.

- La hipoglucemia puede activar el sistema simpato-adrenal y desencadenar la repolarización cardíaca anormal, lo que pone a las personas con DM2, en riesgo de desarrollar arritmia y muerte súbita.¹¹
- Las respuestas contrarreguladoras asociadas con la hipoglucemia pueden causar hemostasia anormal, aumento de la trombogénesis, inflamación y vasoconstricción, que contribuyen a la morbilidad y mortalidad cardiovascular.¹²

Así, la hipoglucemia se asocia con una amplia gama de resultados clínicos adversos. Durante un período de seguimiento de 5 años en el ensayo ADVANCE, los participantes con DM2 que tenían hipoglucemia severa tenían un riesgo tres veces mayor de desarrollar eventos cardiovasculares importantes, que incluían muerte, y un riesgo dos veces mayor de tener complicaciones microvasculares en comparación con aquellos sin hipoglucemia además de correlacionarse con otros eventos no vasculares, que incluyen cáncer y enfermedades relacionadas con los sistemas respiratorio, digestivo y dermatológico.¹³

En el Registro de Diabetes de Hong Kong, los pacientes con DM2 que tenían antecedentes de hipoglucemia grave, que requirieron hospitalización, tuvieron un riesgo casi tres veces mayor de muerte, falleciendo el 32.8% de los pacientes con DM2 con hipoglucemia severa, con 7,2% a causa de enfermedad renal crónica (ERC) y 6,8% a causa del cáncer.¹⁴

En resumen, los efectos adversos de la hipoglucemia pueden correlacionarse a los siguientes factores, a saber:

- Control glicémico intensivo: Existe riesgo de hipoglucemia al aumentar la intensificación del tratamiento, y al reducir la HbA1C, según los resultados de los estudios ADVANCE¹⁵ y ACCORD,¹⁶ que demostraron que reducir la HbA1C<7% en pacientes con DM2 con alto riesgo cardiovascular, se asoció con un mayor riesgo de hipoglucemia grave.¹⁷ En el estudio UKPDS (con promedio de HbA1C de 7% en el grupo de tratamiento intensivo), la tasa anual de hipoglucemia severa varió de 0,7% en pacientes con ADO a 1,8% en los pacientes tratados con insulina.⁵ En el brazo de tratamiento intensivo de los ensayos ACCORD (con objetivo de HbA1c<6%), ADVANCE (objetivo HbA1C≤6.5%) y Veteran Affairs Diabetes (VADT)¹⁸ (objetivo HbA1C <6%), los participantes experimentaron mayor tasa de hipoglucemia severa en comparación con aquellos asignados al brazo de tratamiento estándar (ACCORD: 16.2% vs 5.1%; ADVANCE: 2.7% vs 1.5%; VADT: 21.2% vs 9.9%).¹⁹
- Medicamentos concurrentes: A la cabeza, la hipoglucemia es efecto adverso potencial del tratamiento de la DM con medicamentos hipoglucemiantes, como insulina o medicamentos orales, como las sulfonilureas.

- IMC bajo / Adultos mayores: En varios estudios, se ha descrito una ventaja de supervivencia en los adultos con sobrepeso u obesos en comparación con los adultos delgados, denominado la “paradoja de la obesidad”, la cual ha sido reproducida en la DM2. Una revisión de 18 estudios longitudinales probaron la asociación entre obesidad y supervivencia en pacientes con DM2, informando menor mortalidad en personas con sobrepeso y obesas, y mayor mortalidad total y cardiovascular en adultos más delgados, en especial mayores de 65 años.²⁰ Dicha asociación puede explicarse claramente con el riesgo mayor de hipoglicemia, debido a que el menor IMC permite la mayor absorción de medicamentos hipoglucemiantes, permitiendo así episodios de hipoglicemia.
- Función renal deteriorada: En un análisis epidemiológico de la base de datos del seguro nacional de Taiwán, que consta de más de 1 millón de pacientes con DM2, la hipoglucemia se relacionó con enfermedad renal crónica incidente, eventos cardiovasculares, aumento de hospitalización por todas las causas y mortalidad por cualquier causa aparentemente.²¹
- Función cognitiva baja: En la DM2, la hipoglucemia severa se asocia con una función cognitiva reducida, y aquellos con una función cognitiva deficiente tienen una hipoglucemia más severa. En un estudio a largo plazo de pacientes adultos mayores con DM2, los pacientes con uno o más episodios registrados de hipoglucemia severa tuvieron un aumento gradual en el riesgo de demencia.²² Del mismo modo, el ensayo ACCORD encontró en un estudio post-hoc, que a medida que la función cognitiva disminuía, aumentaba el riesgo de hipoglucemia grave.²³
- Historia de complicaciones microvasculares: En el estudio ADVANCE, la hipoglucemia severa se asoció fuertemente con eventos microvasculares, como empeoramiento de la nefropatía incipiente o de retinopatía.¹³
- Comorbilidades: Insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática avanzada, infecciones. Historia del tabaquismo, y la misma DM2, en especial de larga duración
- Exámenes auxiliares: HbA1C alta, Triglicéridos bajos, bajo nivel de colesterol LDL, presencia de albuminuria/proteinuria.

Un estudio reciente investigó, bajo la observación que la hipoglucemia es común en pacientes hospitalizados con y sin DM, la asociación entre hipoglucemia <70 mg/dL espontánea o relacionada con la insulina y mortalidad en pacientes hospitalizados, por lo que clasificó a 33 675 pacientes en 6 grupos, divididos por el antecedente de hipoglicemia, hipoglicemia severa (<40 mg/dL) y uso de insulina. La mortalidad general al final del seguimiento fue del 31.9%, sin embargo, la hipoglucemia, ya sea con el uso de insulina o espontánea, se asoció con una mayor mortalidad a corto y largo plazo.²⁴

Otro estudio prospectivo que incluyó 5301 pacientes con edad media de 73 años, planteó identificar los factores de riesgo previos a la admisión asociados con hipoglucemia intrahospitalaria. De los 792 pacientes (15%) que presentaron hipoglucemia, 392 (7%) presentaron hipoglucemia grave. Presentaban la características de ser mayores, con más probabilidades de

tener insuficiencia renal crónica y enfermedad cerebrovascular. Además, el antecedente de neoplasia maligna y el sexo femenino fueron factores de riesgo de hipoglucemia, pero no de hipoglucemia grave, mientras que la insuficiencia cardíaca congestiva se asoció con un mayor riesgo solo de hipoglucemia grave. El tiempo de enfermedad de DM2 a más de 10 años se asoció con un riesgo casi tres veces mayor de hipoglucemia, en comparación con paciente con DM2 desde hace menos de un año. El tratamiento con insulina y la HbA1C >9% también fueron más comunes en pacientes con hipoglucemia. El tratamiento con insulina se asoció con un aumento cuádruple en el riesgo de hipoglucemia entre todas las categorías de HbA1C, por lo que se identificarán varios factores de riesgo de hipoglucemia intrahospitalaria en pacientes con DM2.²⁵

El Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), en su servicio de Hospitalización de Endocrinología, que consta de 20 camas, recibe semanalmente un promedio de 8 pacientes con diagnóstico de DM2 semanalmente, con indicación de inicio o de modificación de insulino terapia, ambos por mal control glicémico, proyectando un total de 400 pacientes por año investigado.

Es así que en el presente estudio, planteamos identificar los factores de riesgo asociados a historia de hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 hospitalizados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2016 y 2017.

3. Justificación del Estudio

Actualmente no se tiene un estudio en nuestro ambiente hospitalario que defina los factores de riesgo asociados a historia de hipoglicemia en pacientes hospitalizados con diagnóstico de DM2 no controlada, cobrando este estudio importancia, pues este evento desencadena un aumento de la mortalidad del paciente, tanto como la mortalidad hospitalaria, e incluso aumenta el tiempo de hospitalización.

El presente estudio se muestra, hasta donde es de nuestro conocimiento, como el primero de su clase en nuestro medio, que profundiza en la importancia de la identificación de factores de riesgo asociados a hipoglicemia en pacientes con DM2, lo cual permitirá un mayor análisis por paciente al momento del seguimiento por Consultorios Externos, para la prevención respectiva de la misma, permitiendo en un mediano a largo plazo, la disminución de pacientes hospitalizados o atendidos por Emergencia por este motivo.

4. Objetivos de la Investigación

Objetivo General

- Determinar los factores de riesgo asociados a historia de hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) hospitalizados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el período de Enero 2016 a Diciembre 2017.

Objetivos Específicos

- Determinar las características de los episodios previos de hipoglicemia de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), con y sin antecedente de hipoglicemia, hospitalizados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el período de Enero 2016 a Diciembre 2017.
- Determinar las características epidemiológicas al ingreso de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), con y sin antecedente de hipoglicemia, hospitalizados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el período de Enero 2016 a Diciembre 2017.
- Determinar las características clínicas al ingreso de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), con y sin antecedente de hipoglicemia, hospitalizados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el período de Enero 2016 a Diciembre 2017.
- Determinar las características laboratoriales al ingreso de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), con y sin antecedente de hipoglicemia, hospitalizados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el período de Enero 2016 a Diciembre 2017.
- Determinar las características clínicas, epidemiológicas y laboratoriales relacionadas con el antecedente de episodios de hipoglicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) hospitalizados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el período de Enero 2016 a Diciembre 2017.

HIPÓTESIS

Se plantea que existen una serie de factores de riesgo asociados a historia de hipoglucemia en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 hospitalizados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el período 2016-2017, descritos en la revisión previa de la literatura.

METODOLOGÍA

Tipo de Estudio y Diseño de Investigación

Estudio descriptivo y analítico, observacional, retrospectivo, de corte transversal.

Universo de estudio – Muestra de estudio (tamaño muestral)

Se tendrá como universo de estudio a los pacientes con diagnóstico de “Diabetes Mellitus tipo 2 descompensada” atendidos en el Servicio de Hospitalización de Endocrinología en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los meses de enero de 2016 a diciembre de 2017, tomando como muestra de estudio todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión mencionados posteriormente.

El Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), en su servicio de Hospitalización de Endocrinología, que consta de 20 camas, recibe aproximadamente 8 pacientes semanalmente con diagnóstico de “Diabetes Mellitus tipo 2 descompensada”, hospitalizados por mal control glicémico, por lo cual se proyecta un aproximado de 800 historias clínicas revisadas e incluidas en el presente estudio.

Criterios de inclusión y de exclusión

Criterios de Inclusión:

- Paciente con diagnóstico de hospitalización de “Diabetes Mellitus tipo 2 descompensada”
- Paciente hospitalizado entre los meses de enero 2016 a diciembre 2017 en el servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Criterios de Exclusión

- Paciente al cual no se encuentre historia clínica
- Paciente cuyos datos en la historia clínica no se encuentren completos
- Paciente cuyos datos en las fichas de recolección de datos no se encuentren completos o legibles

Variable de Estudio y Operacionalización de Variables

VARIABLE DEPENDIENTE

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variables	Escala de medición	Dimensión	Categorías	Indicador	Unidad de medida
Antecedente de Hipoglicemia	Episodio de glucosa capilar y/o sérica menores a 70 mg/dL, con o sin sintomatología asociada	Antecedente de glucosa sérica menor a 70 mg/dL reportada por el paciente en la historia clínica de ingreso	Cualitativa dicotómica	Nominal	Clínica	0: No antecedente de hipoglicemia 1: Si antecedente de hipoglicemia		
Tiempo transcurrido a último antecedente de Hipoglicemia	Episodio de glucosa capilar y/o sérica menores a 70 mg/dL, con o sin sintomatología asociada	Tiempo transcurrido desde el último episodio de glucosa sérica menor a 70 mg/dL, reportada por el paciente en la historia clínica de ingreso	Cualitativa multicategoría	Ordinal	Clínica	0: Hace más de 1 año 1: Hace más de 6 meses pero menos de 1 año 2: Hace más de un mes, pero menos de 6 meses 3: Hace menos de un mes		
Valor mínimo de Hipoglicemia	Episodio de glucosa capilar y/o sérica menores a 70 mg/dL, con o sin sintomatología asociada	Mínimo valor de glucosa sérica reportada por el paciente en la historia clínica de ingreso	Cuantitativa continua	De Razon	Clínica		Valor de glicemia reportada por el paciente	mg/dL

VARIABLES INDEPENDIENTES

Epidemiológicas

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variables	Escala de medición	Dimensión	Categorías	Indicador	Unidad de medida
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Edad en años cumplidos según DNI	Cuantitativa discreta	De razón	Epidemiológica	-----	Promedio de edad	Años
Edad x intervalos	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Edad en años cumplidos según DNI	Cualitativa multicategoría	Ordinal	Epidemiológica	0 < 30 1 30 -45 2 45 – 60 3 >60	Nro personas por cada intervalo	-----
Sexo	Asignación anatómica conductual, social, desde nacimiento	Sexo legal asignado en el DNI	Cualitativa dicotómica	Nominal	Epidemiológica	-0 Femenino -1 Masculino	Nro personas con femenino y masculino	-----
Grado de instrucción	Grado en educación	Grado de estudios académica reportada por el paciente.	Cualitativa multicategoría	Nominal	Epidemiológica	0 Sin instrucción académica 1: Primaria incompleta 2: Primaria completa 3: Secundaria incompleta 4: Secundaria completa 5: Superior incompleta 6: Superior completa		

Antecedente de hipertensión arterial	PA > 140/90 o toma medicación	PA > 140/90 o paciente consigna tomar medicación antihipertensiva	Cualitativa dicotómica	Nominal	Epidemiológica	0 no HTA 1 sí HTA	Nro personas con HTA	-----
Fumador crónico	Fumó por > 1 cigarrillo al día alguna vez	Fumó por > 1 cigarrillo al día alguna vez	Cualitativa dicotómica	Nominal	Epidemiológica	0 no fum crónico 1 sí fum crónico	Nro personas Fum crónica	
Antecedente de fumar	Fumó en los últimos 6 meses	Fumó en los últimos 6 meses.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Epidemiológica	0 no fum actual 1 sí fum actual	Nro personas fum actual	-----
Antecedente de infarto miocardio	Hospitalizada por IMA alguna vez	Hospitalizada por IMA alguna vez	Cualitativa dicotómica	Nominal	Epidemiológica	0 no ant IMA 1 sí ant IMA	Nro personas con IMA	-----
Antecedente de enf cerebro vascular	Hospitalizada por ACV alguna vez	Hospitalizada por ACV alguna vez	Cualitativa dicotómica	Nominal	Epidemiológica	0 no ant ECV 1 sí ant ECV	Nro personas con ECV	-----
Antecedente de bypass coronario/ angioplastia	Hospitalizada por bypass aorto coronario alguna vez	Hospitalizada por bypass aorto coronario alguna vez	Cualitativa dicotómica	Nominal	Epidemiológica	0 no ant BPC 1 sí ant BPC	Nro personas con BPC	-----

Características Clínicas

Antecedente de Diabetes Mellitus tipo 2 en la familia	Familiares en primer grado con glucosa alterada en ayunas > 126 o glucosa postprandial >200	Antecedente de DM2 en familiares cercanos (hermanos, padres), consignado por el paciente	Cualitativa dicotómica	Nominal	Epidemiológica	0: No 1: Si		
Número de Familiares con Diabetes Mellitus tipo 2	Número de familiares en primer grado con glucosa alterada en ayunas > 126 o glucosa postprandial >200	Número de familiares con antecedente de DM2, consignado por el paciente	Cuantiitativa discreta	Ordinal	Epidemiológica	0: Ninguno 1: 1 2: 2 3: 3 4: Más de 3	Número de familiares del paciente con DM2	
Tiempo de diabetes	Tiempo desde glucosa ayunas > 126 o glucosa postprandial >200	Tiempo desde glucosa ayunas > 126 o glucosa postprandial >200	Cuantitativa discreta	De razón	Epidemiológica	-----	Promedio tiempo diabetes	Años
Tiempo de diabetes x intervalos	Tiempo desde glucosa ayunas > 126 o glucosa postprandial >200	Tiempo desde glucosa ayunas > 126 o glucosa postprandial >200	Cualitativa multicategórica	Ordinal	Epidemiológica	0 < 5 1 5 -10 1 10-20 2 > 20	Nro años por cada intervalo	Años
Antecedente de ERCT HD	Antecedente con diagnóstico de enfermedad renal crónica	Paciente con ERCT en HD	Cualitativa dicotómica	Nominal	Epidemiológica	0 No 1 Sí	Nro personas con ERCT-HD	

	en estadio terminal que requiere hemodiálisis							
Grado de Enfermedad Renal Crónica	Estadio de enfermedad renal crónica (ERC), definido en 5 categorías	Estadio de ERC en el paciente al momento del ingreso a hospitalización, definido con cálculo de depuración de creatinina con el método CKD-EPI con última creatinina sérica, realizada en los últimos 3 meses	Cualitativa multicategoría	Ordinal	Epidemiológica	0: Grado I (DC > 90) 1: Grado II (DC 60-90) 2: Grado III-A (DC 45-60) 3: Grado III-B (DC 30-45) 4: Grado IV (DC 15-30) 5: Grado V sin HD (DC < 15) 6: Grado V en HD		
Depuración de Creatinina encontrada	Estadio de enfermedad renal crónica (ERC), definida por cálculo de depuración de creatinina	Estadio de ERC en el paciente al momento del ingreso a hospitalización, definido con cálculo de depuración de creatinina con el método CKD-EPI con última creatinina sérica, realizada en los últimos 3 meses	Cuantitativa continua	De Razón	Epidemiológica		Valor de depuración de creatinina, calculada con el método CKD-EPI con última creatinina sérica, realizada en los últimos 3 meses	mL/min
Neuropatía periférica	Lesión del sistema	Antecedente de diagnóstico de	Cualitativa dicotómica	Nominal	Clinica	1: Si Neuropatía		

	nervioso periférico por la diabetes	Nueropatía periférica, reportada por el paciente				0: No neuropatía		
Enfermedad vascular periférica	Oclusión aterosclerótica de los vasos extracardíacos.	Historia de claudicación intermitente o lesión isquémica primaria previa o estudios arteriales de MMII patológicos	Cualitativa dicotómica	Nominal	Clinica	0: No EAPIsquemia No isquemia		
Antecedente de ceguera	No visualización de luces en ambos ojos	No visualización de luces en ambos ojos	Cualitativa dicotómica	Nominal	Epidemiológica	0 no ceguera 1 sí ceguera	Nro personas ceguera	
Antecedente de retinopatía diabética	Antecedente de RD y/o tto láser	Antecedente de RD y/o tto láser	Cualitativa multicategórica	Nominal	Epidemiológica	0 no RD 1 RD no proliferativa 2 RD proloferativa	Nro personas RD	
Antecedente de pie diabetico	Antecednte de presencia de ulcera en pie	Presencia de ulcera en pie, infectada o no, en o previo a hospitalización	Cualitativa dicotómica	Nominal	Epidemiológica	0 no úlcera 1 sí úlcera	Nro personas con úlcera	
Antecedente de emergencia diabetica	Antecedente de diagnostico de cetoacidosis diabética y/o enfermedad hiperosmolar	Antecedente de CAD y/o EHH, consignada por el paciente en la historia clinica	Cualitativa dicotómica	Nominal	Epidemiológica	0 No 1 Si		
Antecedente de uso de	Uso de	Uso de	Cualitativa	Nominal	Epidemiológica	0 No 1 Si		

sulfonilureas	medicamentos sulfonilureas	medicamentos sulfonilureas, identificados por el paciente	dicotómica					
Tiempo de uso de sulfonilureas	Tiempo de uso de medicamento sulfonilureas	Tiempo de uso de medicamento sulfonilureas, registrado por el paciente	Cuantitativa discreta	De intervalo	Epidemiológica		No de años reportados por el paciente	Años
Antecedente de uso de biguanidas	Uso de medicamentos biguanidas	Uso de medicamento biguanida identificado por el paciente	Cualitativa dicotómica	Nominal	Epidemiológica	0 No 1 Si		
Tiempo de uso de biguanida	Tiempo de uso de medicamento biguanida	Tiempo de uso de medicamento biguanida registrado por el paciente	Cuantitativa discreta	De intervalo	Epidemiológica		No de años reportados por el paciente	Años
Antecedente de uso de insulina	Uso de insulina	Uso de insulina, identificada por el paciente	Cualitativa dicotómica	Nominal	Epidemiológica	0 No 1 Si		
Tiempo de uso de insulina	Tiempo de uso de insulina	Tiempo de uso de insulina registrado por el paciente	Cuantitativa discreta	De intervalo	Epidemiológica		No de años reportados por el paciente	Años

Laboratoriales

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variables	Escala de medición	Dimensión	Categorías	Indicador	Unidad de medida
Leucocitos	Número de leucocitos/campo	Número de leucocitos/campo	Cuantitativa continua	De razon	Laboratorial			Células/campo
Linfocitos	Número de infocitoscampo	Número de linfocitos/campo	Cuantitativa continua	De razon	Laboratorial			Células/campo
Hemoglobina	Nivel de g/dl	Nivel de g/dl	Cuantitativa continua	De razon	Laboratorial			g/dl
Plaquetas	Número de plaquetas/campo	Número de plaquetas/campo	Cuantitativa continua	De razon	Laboratorial			Células/campo
PCR	Nivel de mg/dl	Nivel de mg/dl	Cuantitativa continua	De razon	Laboratorial			g/dL
Hb1AC	Nivel de mg/dl	Nivel de mg/dl	Cuantitativa continua	De razon	Laboratorial			%
Glucosa	Nivel de mg/dl	Nivel de mg/dl	Cuantitativa continua	De razon	Laboratorial			Mg/dL
Urea	Nivel de mg/dl	Nivel de mg/dl	Cuantitativa continua	De razon	Laboratorial			Mg/dL
Creatinina	Nivel de mg/dl	Nivel de mg/dl	Cuantitativa continua	De razon	Laboratorial			Mg/dL
Colesterol total	Nivel de mg/dl	Nivel de mg/dl	Cuantitativa continua	De razon	Laboratorial			Mg/dL

Colesterol HDL	Nivel de mg/dl	Nivel de mg/dl	Cuantitativa continua	De razon	Laboratorial			Mg/dL
Colesterol LDL	Nivel de mg/dl	Nivel de mg/dl	Cuantitativa continua	De razon	Laboratorial			Mg/dl
Triglicéridos	Nivel de mg/dl	Nivel de mg/dl	Cuantitativa continua	De razon	Laboratorial			Mg/dL
Proteinuria	Nivel de g/dl	Nivel de g/dl	Cuantitativa continua	De razon	Laboratorial			g/dL
Peptido C	Nivel de ng/mL	Nivel de ng/mL	Cuantitativa continua	De razon	Laboratorial			ng/mL
TSH	Nivel de mUI/L	Nivel de mUI/L	Cuantitativa continua	De razon	Laboratorial			mUI/L

Técnica y Método del Trabajo

Se seleccionarán a todos los pacientes hospitalizados por diagnóstico de “Diabetes Mellitus descompensada” (CIE 10: E11.7) del registro de pacientes hospitalizados del servicio de endocrinología de los años 2016 y 2017. Se solicitará a la Unidad de Historias Clínicas la búsqueda y entrega al investigador. Se llenará la ficha de recolección de datos, con las variables de estudio (Anexo 1).

Se procederá luego a dividir a los pacientes en dos grupos bien definidos: aquellos con antecedente de hipoglicemia registrado al ingreso de la hospitalización, y aquellos en los que no se ha registrado este dato, para la comparación correspondiente de las demás variables entre ambos grupos.

Procesamiento y Análisis de Datos

Análisis univariado: Se obtendrán medidas de tendencia central (media y desviación estándar) para variables continuas, si no tuvieran distribución normal (Mediana y Rango intercuartílico). Para variables dicotómicas, distribución de frecuencias.

Análisis bivariado: Se evaluará la fuerza de asociación de los factores asociados en función a antecedente de hipoglicemia o no, un siendo el antecedente reciente o no, mediante OR para variables cualitativas con corrección F exacta de Fisher si las variables esperada son menor a 5 en más de 25% de los casilleros, y para variables cuantitativa se empleará el T de Student o la Suma de rangos de Wilcoxon si fuera el caso.

Se realizará el análisis multivariado ingresando al modelo de regresión, tanto lineal múltiple como logística, las variables indicadas en la Operacionalización de Variables.

Aspectos éticos

Este protocolo contará con el apoyo de servicio de Endocrinología del hospital, y será evaluado por el Comité de ética e Investigación del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins para la posterior aprobación de revisión de las historias clínicas seleccionadas. Se mantendrá la confidencia de los nombres de los pacientes en las historias clínicas revisadas para el presente trabajo.

RECURSOS

- *Recursos Humanos*

Los datos del presente estudio serán recolectados de las historias clínicas respectivas por el investigador y los participantes del servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, siendo ellos debidamente capacitados, para así minimizar al máximo el sesgo de selección.

- *Recursos Materiales*

Se contará con los recursos materiales registrados en el siguiente presupuesto:

DETALLE DE GASTO	Unidad Medida	Cantidad	Costo Unitario	COSTO TOTAL
Diseño de proyecto	Persona	1	1000	1000
Análisis e informe final	Persona	1	1000	1000
Impresiones	Impresión	200	0.2	40
Servicios de fotocopiado e impresión	Copia	1000	0.05	50
SUB TOTAL				2090
MATERIALES	Unidad Medida	Cantidad	Costo Unitario	COSTO TOTAL
Computadora Personal de Escritorio	Unid	1	2000	2000
Fichas de Resultados de laboratorio	Unid	400	0.05	20
Papel A4 80 gr	Millar	3	12	36
Lapiceros	caja x 50	2	20	40
Tableros plastificados	Unid	6	8	48
Cuaderno A4 para Registro	Unid	5	1	5
SUB TOTAL				2149
TOTAL GENERAL				4239

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	2018									2019		
	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M
Búsqueda de bibliografía, planificación, elaboración del proyecto	x											
Presentación y aprobación del proyecto		x	x									
Prueba piloto				x								
Recolección de datos					x	x	x	x				
Procesamiento y análisis de la Información									x			
Elaboración del Informe final										x	X	
Presentación del Informe final												X

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization; 2011.
2. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S13-S27.
3. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(1):102-10.
4. Goossens GH. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obes Facts*. 2017;10(3):207-215.
5. UKPDS. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
6. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with NIDDM: a randomised prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;28:103-17.
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. Tenyear follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-89.
8. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013;36:1384-1395
9. Eiland L, Goldner W, Drincic A, Desouza C. Inpatient hypoglycemia: a challenge that must be addressed. *Curr Diabetes Rep* 2014;14:1-9.
10. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2017;40: 155-157.
11. Nordin C. The proarrhythmic effect of hypoglycemia: evidence for increased risk from ischemia and bradycardia. *Acta Diabetol*. 2014;51(1):5-14.
12. Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(5):353-63.
13. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010;363(15):1410-8.
14. Kong AP, Yang X, Luk A, et al. Severe hypoglycemia identifies vulnerable patients with type 2 diabetes at risk for premature death and all-site cancer: the Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Care*. 2014;37:1-8.
15. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
16. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59.
17. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010;340:b4909.
18. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129-39

19. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119(2):351–7.
20. Carnethon MR, Rasmussen-Torvik LJ, Palaniappan L. The obesity paradox in diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 2014 Feb;16(2):446.
21. Shih CJ, Wu YL, Lo YH, Kuo SC, Tarng DC, Lin CC, Ou SM, Chen YT. Association of hypoglycemia with incident chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(16):e771.
22. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301:1565–1572.
23. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, et al.; ACCORD Group of Investigators; ACCORD-MIND Investigators. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2012;35:787–793
24. Akirov A, Grossman A, Shochat T, Shimon I. Mortality Among Hospitalized Patients With Hypoglycemia: Insulin Related and Noninsulin Related. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(2):416-424.
25. Akirov A, Amitai O, Masri-Iraqi H et al. Predictors of hypoglycemia in hospitalized patients with diabetes mellitus. *Intern Emerg Med*. *Intern Emerg Med*. 2018;13(3):343-350.

ANEXO - Ficha de Recolección de Datos

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A HISTORIA DE HIPOGLUCEMIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS, PERÍODO 2016-2017.

Epidemiológicas			
Nombre			
Edad		Fecha de nacimiento	
HC		Grado de instrucción	
Celular / Teléfono		Sexo	
Antecedente de Hipoglicemia		Tiempo de último episodio de hipoglicemia (en años)	
Valor mínimo de glucosa		Fecha de recolección de datos	

Hipertensión arterial	Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/>	Fumador de más de 1 cigarrillo diario alguna vez	Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/>
Angina, IMA,	Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/>	Fumador en los últimos 6 meses	Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/>
Bypass coronario / Angioplastia	Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/>	Antecedente de enfermedad cerebro-vascular	Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/>
Antecedente familiar de DM2	Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/>	Número de familiares con DM2 en la familia	
Ceguera	Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/>	Tiempo de Diabetes (en años)	Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/>
Retinopatía /Tto láser /	Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/>	Antecedente de ERCT-HD	Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/>
Depuración de Creatinina al ingreso		Antecedente de Neuropatía periférica	Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/>
Antecedente de Enfermedad Vasculare Periférica	Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/>	Antecedente de Pie Diabético	Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/>
Antecedente de emergencia diabética	Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/>		

Uso de medicamento		Tiempo de uso del medicamento (en años)
Sulfonilureas	Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/>	
Metformina	Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/>	
Insulina	Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/>	

Laboratorio			
Leucocitos		Colesterol total	
Linfocitos		HDL colesterol	
Hemoglobina		LDL colesterol	
Plaquetas		Triglicéridos	
HbA1C		Proteinuria	
PCR		Peptido C	
Glucosa		TSH	
Urea		Creatinina	