

Hipoglicemia y su relación con mortalidad en pacientes de encamamiento y unidad de cuidados intensivos de Medicina Interna.

Dr. Juan Pablo Moreira Endocrinólogo Jefe de Servicio Hospital Roosevelt
Dra. María Isabel Luna Jefe de Residentes Departamento de Medicina Interna Hospital Roosevelt,

Resumen

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.

Materiales y Métodos: 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.

Resultados: 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.

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

Palabras clave: hipoglicemia, mortalidad, diabetes.

Vol. 17, No.1, pág. 21 - 28

Introducción

La Diabetes Mellitus representa un problema de salud a nivel mundial que afecta a más de 124 millones de personas. Aunque en América Central no existen estudios epidemiológicos, un taller de vigilancia efectuado 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.¹ 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%.² Estudios realizados en la población indígena de Guatemala reportan una prevalencia del 7%.³

La hipoglicemia representa una de las complicaciones más frecuentes y severas de la Diabetes Mellitus, por lo que se considera 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.⁴ Sin embargo, el riesgo de hipoglicemia hace que los médicos prefieran un control menos estricto de la glicemia en pacientes hospitalizados.⁵ 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 -

Materiales y Métodos

El presente es un estudio observacional de casos y controles. Fue 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 (glucosa 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 (± 10 años) para conformar el grupo control, los cuales no desarrollaron hipoglicemia durante su estancia hospitalaria. Los objetivos generales fueron determinar la incidencia de hipoglicemia en pacientes hospitalizados y determinar la mortalidad en pacientes que desarrollan hipoglicemia durante su estancia hospitalaria y compararla

110 mg/dL) 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,^{4, 6} otros estudios reportan mayor mortalidad, mayor riesgo de hipoglicemia y ninguna diferencia significativa en días de ventilación mecánica y estancia en intensivo.⁷

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.

con un grupo similar de pacientes que no desarrollaron hipoglicemia.

Entre los objetivos específicos se incluyeron determinar las características epidemiológicas de pacientes que desarrollan hipoglicemia durante su estancia hospitalaria, determinar si existe más días de estancia hospitalaria, mayor incidencia de infecciones nosocomiales o mayor incidencia de re-hospitalización o mortalidad a los seis meses en pacientes que desarrollan hipoglicemia que en quienes no la desarrollan.

Cuando fue posible se utilizó odds ratio (OR) o riesgo relativo (RR) si los datos eran prospectivos, el cálculo se hizo en Epidat 3.1. Además se utilizó la prueba de Mann Whitney a través de SPSS 19 para establecer la significancia estadística entre ambos grupos.

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

Tabla 1: Características Basales de los Grupos de Estudio.

Resultados

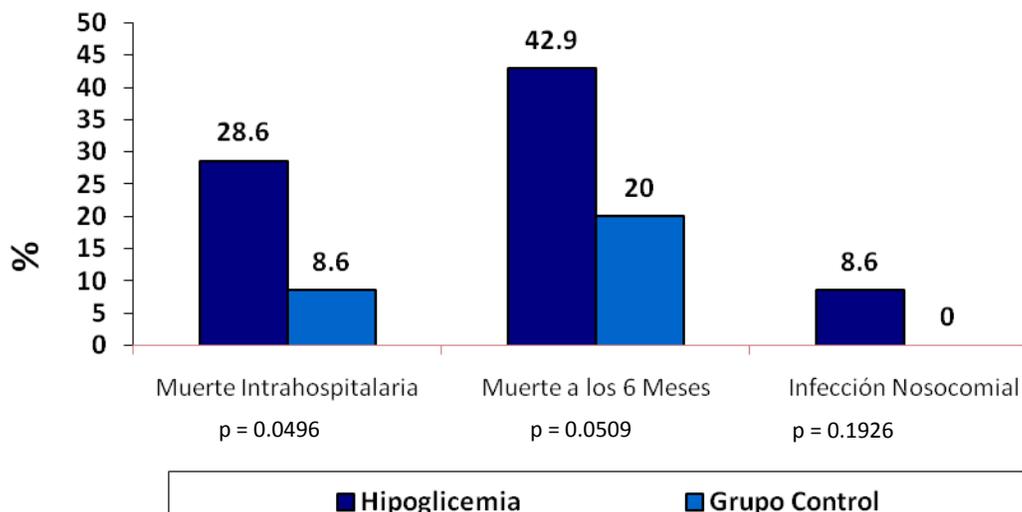
Se documentó hipoglicemia en 35 pacientes de 2283 egresos que ocurrieron durante el tiempo del estudio, lo cual se traduce en una incidencia de hipoglicemia de 1.5%. La tabla 1 muestra.

Las características basales de ambos grupos al momento de su ingreso al estudio. Se dio seguimiento a los pacientes durante su hospitalización y en los seis meses posteriores.

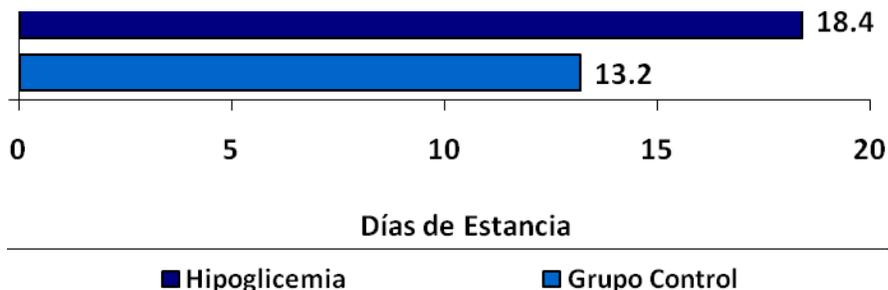
Intrahospitalariamente Fallecieron 10 pacientes (28.6%) del grupo que realizó hipoglicemia, comparado con 3 (8.6%) del

grupo control (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. Estos datos pueden observarse en la Figura 1.

Figura 1: Incidencia de Muerte e Infección Nosocomial según Grupo de Estudio



La figura 2 muestra los días de estancia hospitalaria según el grupo de estudio.
 Figura 2: Días de Estancia Hospitalaria según Grupo de Estudio



Discusión

Inicialmente mencionaremos 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, hasta 5.2%, pero

esta diferencia puede explicarse debido a se estudiaron pacientes mayores de 70 años.⁸

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.⁹ 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 para desarrollar hipoglicemia.

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 sincronía entre la ingesta de comida y la administración de insulina es un factor de riesgo importante para desarrollar hipoglicemia iatrogénica intrahospitalaria en pacientes diabéticos.¹⁰ 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 antihiperkalemica 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.¹¹ Otros estudios han demostrado que la administración de insulina es un factor de riesgo importante para el desarrollo de hipoglicemia intra-hospitalaria.^{8,12} 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.¹³ Un estudio coreano de-mostró en un análisis de regresión logística multivariado que la infección es un factor de riesgo importante para hipoglicemia recurrente en pacientes ingresados por hipoglicemia.¹⁴ 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-dialisis por contenido alto de glucosa en el líquido de dializado.¹⁵ 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 antihiperkalemica y desarrolló hipoglicemia. Este hallazgo es compatible con otros estudios en donde se ha demostrado la insuficiencia renal crónica como factor de riesgo para desarrollo de hipoglicemia.^{8, 12, 13, 16, 17,}

La falta de ingesta de alimentos también ha demostrado ser un factor de riesgo asociado a mayor probabilidad de hipoglicemia en pacientes hospitalizados.¹⁴ 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,¹⁴ un menor índice de masa corporal, insuficiencia cardíaca congestiva y uso de β -bloqueadores.¹² Además se han documentado factores protectores, como el uso de calcio antagonistas.¹⁴ Como se mencionó previamente en los resultados, se observó una mayor mortalidad intrahospitalaria en el grupo de pacientes que desarrolló hipoglicemia que en quienes no la desarrollaron (28.6% vs 8.6% respectivamente) confirmando un riesgo relativo de 3.33; 95% CI, 1.00 – 11.09; P=0.0496. Este resultado concuerda con otros estudios realizados que demuestran mayor riesgo de muerte en pacientes que desarrollan hipoglicemia.^{18, 19, 20} No se documentó durante este estudio si la severidad de la hipoglicemia influye en la mortalidad, tal como se ha demostrado en alguna literatura,¹⁸ y podría tomarse en cuenta para futuras investigaciones. 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,^{8, 21} 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 meses¹⁷ y un año después.¹⁸ 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%), confirmando 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.

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.¹⁸

Conclusiones

En conclusión, podemos observar que la incidencia de hipoglicemia en este estudio fue

de 1.5%. Existe evidencia que demuestra que los pacientes que realizan hipoglicemia durante su estancia hospitalaria tienen más riesgo de morir, tanto intrahospitalariamente como a los seis meses de realizada la misma.

Las características epidemiológicas que confieren riesgo para realizar hipoglicemia intrahospitalariamente son la presencia de Diabetes Mellitus y el uso de insulina durante la estancia.

Los pacientes que desarrollan hipoglicemia requieren un período de hospitalización más prolongado que quienes no la desarrollan y tienen mayor riesgo, aunque no estadísticamente significativo, de adquirir infecciones nosocomiales.

Referencias

- Juárez V. Costo de la Diabetes ascendería a \$4 mil millones en América Central. *Guatemala Saludable*. Wanima Noticias. Noviembre 2009.
- Organización Panamericana de la Salud. Encuesta de Diabetes, Hipertensión y Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas. Iniciativa Centroamericana de Diabetes. Villa Nueva, Guatemala 2006.
- 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.
- 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.
- Tomky D. Detection, Prevention and Treatment of Hypoglycemia in the Hospital. *Diabetes Spectrum* 2005; 18:39-44.
- 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.
- The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2009 Mar; 360:1283-1297.
- Kagansky N, Levy S, Rimon E, Cojocarú L, Fridman A, Ozer Z, et al. Hypoglycemia as Predictor of Mortality in Hospitalized Elderly Patients. *Arch Intern Med* 2003; 163:1825-1829.
- 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. *RevMed Uruguay* 2003; 19:34-44.
- Gregory A, Maynard M, Huynh M, Renvall M. Iatrogenic Inpatient Hypoglycemia: Risk Factors, Treatment, and Prevention. *Diabetes Spectrum* 2008; 21:241-247.
- Inzucchi S. Management of Hyperglycemia in the Hospital Setting. *N Engl J Med* 2006 Nov; 355:1903-1911.
- Maynard G, Huynh M, Renvall M. Iatrogenic Inpatient Hypoglycemia: Risk Factors, Treatment, and Prevention. *Diabetes Spectrum*. Oct 2008; 21:241-247.
- 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.

Factors for Recurrent Hypoglycemia in Hospitalized Diabetic Patients Admitted



- for Severe Hypoglycemia.** *YonseiMed J.* May 2010; 51:367-374.
15. Arem R. Hypoglycemia Associated with Renal Failure. *EndocrinolMetabClin North Am.* Mar 1989; 18:103-121.
 16. 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.
 17. Arinzon Z, Fidelman Z, Berner Y, Adunsky A. Infection-Related Hypoglycemia in Institutionalized Demented Patients: A Comparative Study of Diabetic and Nondiabetic Patients. *Hypoglycemia and Clinical Outcomes in Patients with Diabetes Hospitalized in the General Ward.* *Diabetes Care* 2009 Jul; 32:1153-1158.
 20. 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.
 21. 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.
 18. *Arch GerontolGeriat.* Sept 2007; 45:191-200.
 19. Turchin A, Matheny M, Shubina M, Scanlon J, Greenwood B, Pandergrass M.

