

Artículo Original/ Original Article

Asociación entre hipoglucemia y morbi-mortalidad en pacientes hospitalizados con diabetes tipo 2

*Claudia Barrios, Elvio Bueno, Aldo Benítez, Shirley Alsina

Segunda Cátedra de Clínica Médica, Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo, Paraguay

**Cómo referenciar este artículo/
How to reference this article:**

Barrios C, Bueno E, Benítez A, Alsina S. Asociación entre hipoglucemia y morbilidad-mortalidad de los pacientes hospitalizados con diabetes tipo 2. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud.* 2017; 15(3): 13-18

RESUMEN

El objetivo del estudio fue determinar la frecuencia de la hipoglucemia y su asociación con la morbi-mortalidad en pacientes adultos con diabetes tipo 2 internados en la sala de Clínica Médica del Hospital de Clínicas. En este estudio observacional analítico se incluyeron entre 2013-2014, en forma consecutiva 150 pacientes conocidos diabéticos con una edad media de $61,2 \pm 12,1$ años, mujeres (56,7%), y tiempo promedio de diagnóstico de diabetes ($8,1 \pm 8$ años); 50 pacientes (33%) ingresaron por infecciones, 47 por eventos cardiovasculares (31,3%) y el resto por causas variadas; concentración media de HbA1c fue $9,5 \pm 3\%$. Se encontraron episodios de hipoglucemia (glucosa <70 mg/dl) en 32 pacientes (21%). En comparación con los pacientes sin hipoglucemia, los pacientes con hipoglucemia tuvieron un BMI significativamente menor ($p=0,02$) de $23,5 \pm 5$ vs $28,29 \pm 5,2$, albúmina sérica $2,65 \pm 0,59$ vs $3,04 \pm 0,6$ g/Dl ($p=0,002$), hemoglobina: $9,8 \pm 2,3$ vs $11,05 \pm 2,7$ g/Dl ($p=0,02$) y significativamente mayor ($p=0,03$) duración de la diabetes ($11,7 \pm 9,2$ vs $6,93 \pm 8,9$ años, mayor estancia hospitalaria ($21,65 \pm 15$ vs $10,48 \pm 7,15$ días) ($p=0,0001$) y mayor mortalidad ($12,5\%$ vs $2,5\%$; $p=0,03$; OR= 5,61), más complicaciones ($78,1\%$ vs $39,8\%$) ($p=0,001$; OR= 1,99) y mayor ingreso a UCI ($12,5\%$ vs $6,8\%$; $p=0,02$; OR= 1,94). Los resultados indican que la hipoglucemia hospitalaria es un marcador de enfermedad general y se asocia con mal resultado clínico y aumento de la morbi-mortalidad de los pacientes con diabetes tipo 2.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, hipoglucemia, mortalidad.

Association between hypoglycemia and morbi-mortality in hospitalized patients with Type 2 Diabetes mellitus

ABSTRACT

The objective of the study was to determine the frequency of hypoglycemia and its association with clinical outcome and mortality in adult patients with type 2 diabetes admitted into medical wards at the medical clinic ward of the Hospital de Clínicas in Asunción Paraguay. In this observational analytical study 150 patients with known history of diabetes were consecutively admitted in the 2013-2014 period; mean age was 61.2 ± 12.1 years, female (56.7%), average duration of diabetes (8.1 ± 8 years), 50 (33,3%) patients were admitted due to infections and 47 (31,3%) due to cardiovascular events and the rest to various causes. The average HbA1c was $9.5 \pm 3\%$ and hypoglycemia (glucose <70 mg/dl) was reported in 32 patients (21%). When compared to patients without hypoglycemia, patients with hypoglycemic events had lower BMI 23.52 ± 5 vs $28.29 \pm 5,2$ ($p=0.02$), serum albumin 2.65 ± 0.59 vs 3.04 ± 0.6 g/dL ($p=0.002$), hemoglobin: 9.8 ± 2.3 vs 11.05 ± 2.7 g/dL ($p=0.02$) and longer duration of diabetes 11.7 ± 9.2 vs 6.93 ± 8.9 years ($p=0.03$). During the hospital stay, those with hypoglycemia had a longer stay 21.65 ± 15 vs 10.48 ± 7.15 days ($p=0.0001$) and higher mortality rate 12.5% vs 2.5% (odds ratio (OR): 5.61, $p=0.03$), higher complication rate 78.1% vs 39.8% (OR: 1.99, $p=0.001$) and

Fecha de recepción: mayo 2017. Fecha de aceptación: agosto 2017

*Autor correspondiente: Dra. Claudia María Barrios Aveiro. Segunda Cátedra de Clínica Médica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción. Hospital de Clínicas. San Lorenzo, Paraguay. Teléfono. (0981) 579.151
Email: claumabarrios@hotmail.com

more likely to be admitted to ICU (12.5% vs 6.8 %, OR: 1.94 $p= 0.02$) as compared to patients without hypoglycemia. Our results indicate that in patients hypoglycemia is a marker of general illness and is associated with poor clinical outcome, increased morbidity as compared to patients without hypoglycemia.

Keywords: Diabetes mellitus type 2, hypoglycemia, mortality.

INTRODUCCIÓN

La diabetes es un problema de salud pública e impone una carga al sistema sanitario. Un importante porcentaje de los pacientes internados tienen diabetes y otros tantos desarrollan hiperglucemia en el hospital aún sin conocerse diabéticos. Así en el 2010, de 1212 internaciones en el Hospital de Clínicas 164 pacientes (13,5%) tenían diabetes (1). En hospitales generales la hiperglucemia constituye 38% de todos los ingresos (2). Tanto la diabetes como la hiperglucemia *per se* se relacionan con peor pronóstico. Así en unidades de cuidados intensivos, el 75% tiene más de 110 mg/dl en ayunas y 12% tiene más de 200 mg/dl en cualquier momento (3). En Unidades de Cuidados Intensivos del Hospital de Clínicas el 11,9% tiene hiperglucemia con diabetes previamente diagnosticada y el 52,6% una medición por encima de 140 mg/dl y 25% más de 200 mg/dl (4). Las internaciones implican los mayores costos en esta realidad por lo que el manejo de estas situaciones es importante.

Los pacientes con diabetes internados tienen mayor morbi-mortalidad que los no diabéticos. Así en el Hospital de Clínicas de marzo a setiembre del 2010, las cifras de mortalidad fueron de 11,22% en pacientes no diabéticos, mientras que 26,2% de las muertes se presentaron en pacientes con diagnóstico de diabetes (5). Es importante determinar en esta población los factores de riesgo de este aumento de la morbi-mortalidad.

Existe una impresión generalizada de que las hipoglucemias son un marcador de peor pronóstico en los pacientes internados. La hipoglucemia se define por una glucemia capilar menor a 70 mg% y la hipoglucemia severa por una glucemia capilar menor a 40 mg%.

No se tenía registrada la frecuencia de este fenómeno en nuestro Servicio ni las implicancias en el pronóstico de los pacientes afectados por lo cual se realizó este trabajo comparativo entre pacientes con diabetes tipo 2 para determinar la relación entre la ocurrencia de la hipoglucemia y la morbi-mortalidad de los pacientes diabéticos tipo 2 internados en la Segunda Cátedra de Clínica Médica así como establecer la frecuencia de pacientes diabéticos tipo 2 con registros de hipoglucemia, comparar las condiciones antropométricas y laboratoriales, los motivos de ingreso, conocer el porcentaje de complicaciones, mortalidad e ingreso a terapia intensiva y evaluar la relación existente entre las condiciones clínicas al ingreso de los pacientes diabéticos tipo 2 con la hipoglucemia registrada en su internación.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional analítico de casos consecutivos, en donde se incluyeron pacientes adultos de ambos sexos con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 internados en la Segunda Cátedra de Clínica Médica del Hospital de Clínicas desde agosto del 2013 hasta agosto del 2014. Se excluyeron a los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1, embarazadas y diabetes secundarias.

Se recolectaron los datos epidemiológicos: edad, sexo, peso, talla, Índice de Masa Corporal (IMC), ocurrencia o no de hipoglucemia, motivo de ingreso, tiempo de diagnóstico de diabetes, comorbilidades, tratamiento previo, datos laboratoriales: urea, creatinina, hemoglobina, hemoglobina glicada (HbA1c) y albúmina, el tratamiento recibido durante la hospitalización, el tiempo de estadía hospitalaria, la mortalidad, las complicaciones intrahospitalarias y necesidad de ingreso a UCIA. Se definió "con hipoglucemia", la ocurrencia de al menos un episodio de hipoglucemia. Y como complicaciones cualquier evento, infeccioso, cardiovascular, metabólico o de cualquier índole que no consta al ingreso del paciente y que aparece 48 h después del mismo.

Análisis de datos: se usaron los programas informáticos Microsoft Office Excel y Epi Info 6 Versión 6.04 para la realización de cálculos y gráficos estadísticos. Para la prueba de hipótesis se utilizó la prueba t a un nivel de significancia de 0,05.

Asuntos éticos: la base de datos elaborada para este trabajo no incluyó los nombres de los pacientes que forman parte del mismo respetando en todo momento la confidencialidad.

RESULTADOS

Durante el periodo de agosto del 2013 a agosto del 2014 se hospitalizaron 803 pacientes en la Segunda Cátedra de Clínica Médica (IICCM) del Hospital de Clínicas de los que 150 pacientes tenían DM tipo 2 correspondiente al 18,67%. Las características de esta población internada con DM tipo2 se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes con diabetes tipo 2 hospitalizados en la Segunda Cátedra de Clínica Médica (IICCM) del Hospital de Clínicas. n= 150

Características		Frecuencia (%)
Edad, media \pm D.E		61,2 \pm 12,1
Sexo	Masculino	65 (43,3%)
	Femenino	85 (56,7%)
Tiempo de diagnóstico (media \pm DE)		8,1 \pm 8
Tipo de tratamiento previo	Sin tratamiento	49 (32,7%)
	ADO	45 (30%)
	Insulina	50 (33,3 %)
	ADO + Insulina	6 (4%)
Diagnóstico de ingreso	Causas infecciosas	50 (33,3%)
	Eventos cardiovasculares	47 (31,3%)
	Causas metabólicas	14 (9,3%)
	IRC agudizadas	16 (10,7%)
	Misceláneas	23 (15,3%)
Nº de comorbilidades	0-1	30 (20,3%)
	2-3	68 (45,3 %)
	\geq 4	52 (34,4 %)
Comorbilidades	Insuficiencia renal	50 (33%)
	Insuficiencia cardíaca	30 (20%)
	Cardiopatía isquémica	31 (20,7%)
	Hipertensión Arterial	121 (80,7%)
	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	3 (2%)
	Dislipidemia (n=86)	19 (22%)
	Obesidad (n= 68)	28 (41,17%)
	Accidente cerebrovascular secuelar	6 (4%)
HbA1c% (n= 79)		9,5 \pm 3
Albúmina g/dL (n= 120)		2,9 \pm 0,62
Creatinina mg/Dl		2,3 \pm 3,3
Hemoglobina g/dL		10,78 \pm 2,7
IMC		27,65 \pm 5,4
Peso Kg (n= 68)		76,85 \pm 16
Talla m (n= 68)		1,64 \pm 0,06

De los 150 pacientes, 32 pacientes (21%) presentaron registros de hipoglucemia en su internación y 118 pacientes (78,7%) no presentaron hipoglucemia. Los pacientes con hipoglucemia presentaron significativamente ($p= 0,001$; $OR= 1,99$) más complicaciones; así de los 32 pacientes con hipoglucemia 25 (78,11%) presentaron complicaciones intrahospitalarias y de los 118 pacientes que no presentaron hipoglucemia, 47 (39,8%) se complicaron. También se vió mayor cantidad de muertes en los pacientes con hipoglucemia, 4 de 32 (12,5%), en comparación a los que no presentaron hipoglucemia 3 de 118 (2,5%) diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,03$; $OR=5,61$). Sin embargo, los ingresos a UCI a pesar de ser mayor también en los pacientes que presentaron hipoglucemia 4 de 32 (12,5%) en comparación a 8 de 118 (6,8%), la diferencia no fue significativa ($p= 0,2$; $OR=1,94$)

La comparación entre pacientes con y sin hipoglucemia de los valores promedios de las variables continuas estudiadas se detalla en el Tabla 2. Los valores promedios del índice de masa corporal (IMC), la albúmina, y la hemoglobina resultaron estadísticamente menores y el tiempo de Diabetes y el tiempo de estadía hospitalaria superiores en los pacientes con hipoglucemia en comparación con los que no presentaron hipoglucemia.

Tabla 2. Comparación de medias entre los pacientes con y sin hipoglucemia

Variables	Con hipoglucemia	Sin hipoglucemia	P*
Edad	64 ± 10,6	60 ± 12,3	0,1
Peso (n= 68)	70 ± 16,6	78 ± 15,8	0,1
IMC (n= 68)	23,52 ± 5	28,29 ± 5,2	0,02
Creatinina	2,75 ± 3,2	2,25 ± 3,4	0,7
Urea	84 ± 66	76,11 ± 82	0,6
Albúmina (n= 120)	2,65 ± 0,59	3,04 ± 0,6	0,002
Hemoglobina	9,8 ± 2,3	11,05 ± 2,7	0,02
HbA1C (n=79)	9,8 ± 3,4	9,4 ± 2,9	0,6
Tiempo de diagnóstico (n=87)	11,7 ± 9,2	6,93 ± 8,9	0,03
Tiempo de hospitalización	21,65 ± 15	10,48 ± 7,15	0,0001

*Prueba t

En relación al tratamiento previo que tenían los pacientes, aquellos que utilizaban previamente insulina como tratamiento único (30%) o en combinación con ADO (33,3%) tuvieron significativamente mayor probabilidad de desarrollar hipoglucemia que aquellos pacientes que recibieron ADO (13,3%) o no estaban con tratamiento (18,4%) (p= 0,02; O.R= 2,42). Los diagnósticos de ingreso no se relacionaron con la ocurrencia de hipoglucemia. Tampoco las comorbilidades se relacionaron con la ocurrencia de hipoglucemia (Tabla 3).

Tabla 3. Comparación del tratamiento previo y diagnóstico de ingreso

	Total	Con hipoglucemia (n=32)	Sin hipoglucemia (n=118)	P*
Tratamiento previo				0,02
Sin tratamiento	49	9 (18,4)	40 (81,6)	
ADO	45	6 (13,3)	39 (86,7)	
Insulina	50	15 (30,0)	35 (70,0)	
Insulina+ADO	6	2 (33,3)	4 (66,7)	
Diagnóstico de ingreso				NS
Infeccioso	50	14 (28)	36 (72)	
Cardiovascular	30	6 (20)	24 (80)	
ACV	17	2 (11,8)	15 (88,2)	
Metabólicas	14	2 (11,8)	12 (88,2)	
Renales	16	5 (31)	11 (69)	
Misceláneas	23	3 (13)	20 (87)	
Accidente Cerebrovascular				

DISCUSIÓN

La hipoglucemia se define como cualquier nivel de BG <70 mg / dl (<3,9 mmol / l) (6). Esta es la definición estándar en pacientes ambulatorios y se correlaciona con el umbral inicial para la liberación de hormonas contrarregulatorias. La hipoglucemia severa en pacientes hospitalizados ha sido definida como <40 mg/dl (<2,2 mmol/l). La hipoglucemia en los pacientes hospitalizados se asocia con resultados adversos a corto y largo plazo. El reconocimiento temprano y el tratamiento de hipoglucemia leve a moderada (40 y 69 mg/dl [2,2 y 3,8 mmol/l], respectivamente) pueden prevenir el deterioro en un episodio más grave con secuelas adversas potenciales (7).

Los resultados muestran que los pacientes que tuvieron al menos un episodio de hipoglucemia registrada por glucemia capilar, presentaron mayor mortalidad y mayor

frecuencia de complicaciones dentro del hospital. Además el tiempo de estadía hospitalaria fue superior lo que se aproxima a los resultados de otros estudios (8-12).

Las características encontradas en los pacientes que presentaron hipoglucemias fueron: hemoglobina y albumina más bajas, menor peso corporal los cuales coinciden con una pobre nutrición y mal estado general al ingreso. Aunque el valor promedio de la creatinina fue superior, la diferencia no fue significativa, esta tendencia es similar a una experiencia anterior en la que sí fue estadísticamente significativa, en un trabajo de intervención en donde se utilizaron análogos de insulina comparados con insulinas humanas en pacientes internados (10). En el presente trabajo si bien la edad de los que tuvieron hipoglucemia fue algo mayor y no significativa, es la misma tendencia que se observa en estudios anteriores y definitivamente el tiempo de diagnóstico de diabetes es un marcador importante de la posibilidad de ocurrencia de la hipoglucemia, así como el tiempo de estadía hospitalaria. En resumen esto refleja que la hipoglucemia ocurre en pacientes con tiempo importante de diagnóstico de diabetes, deteriorados nutricionalmente, probablemente por mal control crónico y con cierto grado de disfunción renal. Así, es de esperar, que estos pacientes tengan mayor mortalidad y se compliquen más, siendo la hipoglucemia un evento relacionado a su fragilidad (13).

Si se observa la hemoglobina, la albúmina y el bajo índice de masa corporal como elementos de desnutrición se debería realizar la instalación temprana de sondas enterales en pacientes con dificultades para deglución y soporte de fórmulas enterales. Los estudios que compararon las fórmulas específicas de la diabetes (DSF) con las fórmulas estándar demostraron que el DSF era más eficaz en el control de los perfiles de glucosa incluyendo la glucosa postprandial, la HbA1c y la respuesta insulinémica (14). Un enfoque multifacético, basado en evidencia y datos permitió que un gran sistema de salud redujera notablemente la frecuencia de eventos de hipoglucemia grave (15). Un seguimiento desde el ingreso por personal de nutrición a los pacientes de riesgo podría modificar la evolución. Esto merece estudios prospectivos, así como la reproducción de este mismo trabajo con ese diseño a la luz de las limitaciones de los trabajos retrospectivos como el presente.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Chen TH. Diabetes Mellitus Tipo II en adultos jóvenes. Monografía de especialización de Medicina Interna; Asunción-Paraguay 2011.
2. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE: Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:978-82.
3. 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; 345:1359-67.
4. Bueno E, Giménez F, Benítez A, Vera J. Hiperglucemia como marcador pronóstico de mortalidad en pacientes internados en Unidad de Cuidados Intensivos Adultos del Hospital de Clínicas. Tema Libre. Primer Congreso Paraguayo de Terapia Intensiva. Asunción-Paraguay, 2004.
5. Godoy BL, Bueno E, Alsina S, Benítez A, A Vera J. Causas de Mortalidad en pacientes diabéticos adultos en servicios clínicos y quirúrgicos del Hospital de Clínicas. Dpto. de Endocrinología y Diabetes. Segunda Cátedra de Clínica Médica. Hospital de Clínicas. UNA-Paraguay.
6. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40 (suppl. 1); 14: 122-3.
7. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch I, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32: 1119-31.
8. Dendy JA, Chockalingam V, Tirumalasetty NN, Dornelles A, Blonde L, Bolton PM, et al. Identifying risk factors for severe hypoglycemia in hospitalized patients with diabetes. *Endocr Pract* 2014; 20: 1051-6.
9. Brodovicz KG, Mehta V, Zhang Q, Zhao C, Davies MJ, Chen J, et al. Association between hypoglycemia and inpatient mortality and length of hospital stay in

- hospitalized, insulin-treated patients. *Curr Med Res Opin.* 2013; 29(2):101-7.
10. Bueno E, Benitez A, Rufinelli JV, Figueredo R, Alsina S, Ojeda A, et al. Basal bolus regimen with insulin analogues versus human insulin in medical patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial in Latin America. *Endocr Pract* 2015; 21: 807-13.
 11. Zonana A, Membreño JP. Hospitalización de pacientes con Diabetes Mellitus. Causas, complicaciones y mortalidad: *Revista Médica del IMSS.* 2005; 43: 98-100.
 12. Mustafa OG. Hypoglycaemia in hospital: a preventable Killer?: *Diabet Med* 2014; 31: 1151-2.
 13. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven P, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-39.
 14. Ojo O, Brooke J. Evaluation of the role of enteral nutrition in managing patients with diabetes: a systematic review. *Nutrients* 2014; 6: 5142-52.
 15. Milligan PE, Bocox MC, Pratt E, Hoehner CM, Krettek JE, Dunagan WC. Multifaceted approach to reducing occurrence of severe hypoglycemia in a large healthcare system. *Am J Health Syst Pharm* 2015; 72: 1631-41.