

Frecuencia y factores asociados a la hipoglicemia en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 hospitalizados

Frequency and associated factors of hypoglycemia in hospitalized patients with diabetes mellitus type 2

Ray Ticse¹, Daniel Chávez², Flor Valenzuela², Nadia Castillo² y Miguel Barrios³

RESUMEN

OBJETIVO. Determinar la frecuencia y factores asociados a la hipoglicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) hospitalizados.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se realizó un estudio observacional, prospectivo y transversal en los servicios de medicina del Hospital Nacional Cayetano Heredia de Lima, durante los meses de julio a diciembre del 2013 en los pacientes adultos que habían ingresado con diagnóstico de DM-2. Se recopiló información sobre edad, sexo, tiempo de enfermedad, glicemia de ingreso, hemoglobina glicosilada, diagnósticos de ingreso, comorbilidades, causas de hospitalización, esquemas de tratamiento hipoglicemiantes antes y durante la hospitalización.

RESULTADOS. Ingresaron 159 pacientes, 48 % fueron varones; 61 años, la mediana de la edad; 174 mg/dL, la glicemia de ingreso; 8,6 %, la hemoglobina glicosilada; 34 % tuvieron más de diez años de tiempo de enfermedad. El esquema de insulino terapia más utilizado fue el de NPH basal (33,3 %), seguido de NPH basal con bolos preprandiales de insulina regular (31,5 %). La frecuencia de hipoglicemia fue 25,2 % y los factores asociados fueron tiempo de enfermedad mayor de 10 años y el uso del esquema de insulina NPH basal más bolos preprandiales de insulina regular.

CONCLUSIÓN. Se halló una alta frecuencia de hipoglicemia en los diabéticos hospitalizados en un hospital general.

PALABRAS CLAVES: Diabetes mellitus tipo 2, hipoglicemia, hospitalización, insulina, terapéutica.

ABSTRACT

OBJECTIVE. To determine the frequency and associated factors with hypoglycemia in hospitalized patients with diabetes mellitus type 2 (DM-2).

MATERIAL AND METHODS. An observational, prospective and transversal study was done in the medical services of the Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, during the months of July to December 2013 in adult patients who had been admitted with a diagnosis of DM-2. It was gathered information on age, gender, disease duration, income, glycosylated hemoglobin glycemia, admission diagnoses,

co-morbidities, causes of hospitalization, schemes of hypoglycemic treatment before and during hospitalization.

RESULTS. It was included 159 patients, 48 % males, 61 year-old as median age, 174 mg/dL was the median blood sugar level at entry and 8,6 % was the median of glycosylated hemoglobin. Thirty four patients had more than ten years of disease duration. The most widely used insulin therapy scheme was the basal insulin NPH (33,3 %), followed by basal insulin NPH with boluses of preprandial insulin regular (31,5 %). The frequency of hypoglycemia was 25,2 % and associated factors were time of disease greater than 10 years and the use of basal insulin NPH plus preprandial regular insulin.

CONCLUSION. We found a high frequency of hypoglycemia in hospitalized diabetic patients in a general hospital.

KEY WORDS: Diabetes mellitus type 2, hypoglycemia, hospitalization, insulin, therapy.

1. Médico internista. Hospital Nacional Cayetano Heredia de Lima. Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH).
2. Bachiller en Medicina. Facultad de Medicina, UPCH.
3. Médico internista. Hospital Nacional Cayetano Heredia de Lima.



INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* tipo 2 (DM-2) es una de las patologías que genera discapacidad y mortalidad en la población general, especialmente en adultos mayores. Esta enfermedad afecta a casi dos millones de personas y es una causa importante de muerte en Perú.¹ La hiperglicemia no controlada está relacionada con la aparición y progresión de diversas presentaciones clínicas de enfermedades micro y macro vasculares por mecanismos que no están del todo dilucidados.²

Actualmente se recomienda que los esquemas de insulino terapia en pacientes diabéticos hospitalizados se asemejen a los cambios fisiológicos de los valores de glicemia, por lo cual se han incrementado el empleo de esquemas con varias dosis de insulina al día. De acuerdo a los resultados del estudio *Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT)*, el tratamiento con insulina subcutánea basal más bolos preprandiales es más efectivo en el control de los valores de glicemia, sin incrementar la frecuencia de hipoglicemia. También se asoció a menor tiempo de hospitalización, disminución de las complicaciones agudas y crónicas así como menor mortalidad.³⁻⁵

Los eventos de hipoglicemia conllevan a un incremento en el tiempo de hospitalización así como de la mortalidad. El estado de hipoglicemia puede afectar de manera reversible e irreversible varios de los tejidos y alterar la función de los órganos. Un ejemplo importante de esto es el cerebro, el cual es incapaz de sintetizar y almacenar la glucosa, a la vez de ser muy vulnerable a la privación de esta. También se ha demostrado asociación con mayor mortalidad cardiovascular, por lo cual todo esquema de tratamiento debe ser efectivo sin incrementar los episodios de hipoglicemia.⁶⁻⁸

En general, se puede apreciar que tanto la hipoglicemia como la hiperglicemia, tienen efectos perjudiciales en el tratamiento de pacientes hospitalizados. En la población estudiada no existen estudios que evalúen la frecuencia de hipoglicemia en pacientes hospitalizados ni su asociación con los esquemas de insulino terapia empleados, lo que motivó el presente estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y transversal durante los meses de julio a diciembre del 2013 en los servicios de Medicina, del Hospital Nacional Cayetano Heredia

(HNCH) de Lima. Este hospital cuenta con 95 camas para hospitalización en los servicios de medicina, divididos en medicina interna y enfermedades infecciosas y tropicales. Se tomó información de la hoja de indicaciones médicas, kárdex de enfermería e historia clínica, sobre edad, sexo, tiempo de enfermedad, esquemas de tratamiento previos a la hospitalización, durante la hospitalización, comorbilidades, complicaciones crónicas y diagnósticos de ingreso. Los valores de glicemia fueron recolectados de las hojas de control de glicemias que se toman de manera regular.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de DM-2 previo o durante la hospitalización. Los criterios de exclusión fueron pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas y aquellos que recibieron insulina endovenosa.

Definiciones

- ‘Diagnóstico previo de DM-2’: paciente con diagnóstico de DM-2 consignado en la historia clínica, o que recibía tratamiento hipoglucemiante previo a su hospitalización.
- ‘Diagnóstico reciente de DM-2’: paciente sin diagnóstico previo de DM-2 que presentó hiperglicemia durante la hospitalización y si el valor de HbA1c fue mayor de 6,5%.
- Hiperglicemia: valor de glicemia ≥ 200 mg/dL en cualquier momento del día o ≥ 140 mg/dL en ayunas
- Hipoglicemia: valor de glicemia < 70 mg/dL.

Los valores de glicemia fueron obtenidos con tiras reactivas para glicemia capilar. Durante la hospitalización a todos los pacientes se les midió diariamente la glicemia capilar en ayunas (‘glicemia de ayuno’) y dos horas postingestión de alimentos (‘glicemia posprandial’).

Se consideraron cuatro esquemas de tratamiento:

- Basal y bolos preprandiales: indicación de dosis basal de insulina NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) o glargina más insulina regular preprandial);
- Insulina basal: indicación de dosis basal de insulina NPH o glargina sin bolos preprandiales ni bolos de corrección,
- Insulina basal y bolos de corrección: indicación de dosis basal de insulina NPH o glargina más insulina regular;
- Bolos de corrección: indicación de dosis de insulina regular o rápida solo de presentarse hiperglicemia.

Se obtuvo los valores de glicemia a todos los pacientes al momento del ingreso, preprandiales y los posprandiales solo después del almuerzo.

El tiempo de enfermedad fue los años transcurridos entre el diagnóstico de diabetes *mellitus* y la evaluación. Esta variable se dividió en menor y mayor o igual de diez años. El tratamiento recibido en el mes previo al ingreso se definió como: ninguno, antidiabéticos orales, insulina y antidiabéticos orales e insulina. Las complicaciones crónicas se clasificaron como microvasculares (nefropatía) y macrovasculares (enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular). No se consideró neuropatía ni retinopatía, debido a que no se corroboró su presencia o ausencia durante la hospitalización.

Se consignaron los valores de HbA1c que el paciente presentó durante la hospitalización o durante el mes previo. El método utilizado fue el cromotográfico Biorad. Todos los exámenes de laboratorio fueron realizados en el laboratorio del HNCH.

Para el análisis estadístico, las variables categóricas se presentan en porcentajes y las continuas con la media y desviación estándar o mediana e intervalo intercuartil (IQT), según su distribución normal o no normal. Se comparó los grupos de pacientes que presentaron hipoglicemia versus el grupo sin hipoglicemia, se empleó el ji cuadrado para las variables categóricas y las pruebas t de Student o Wilcoxon Mann-Whitney para variables continuas según su distribución normal o no normal. Se realizaron regresiones logísticas simples en relación a los eventos de hipoglicemia. Se consideró como estadísticamente significativo valores de $p < 0,05$.

La investigación se realizó con autorización del Comité de Ética Institucional de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

RESULTADOS

En el período de estudio ingresaron 159 pacientes con DM-2; 136 de ellos (85,5%) tuvieron diagnóstico previo y 23 (14,5%), diagnóstico reciente. Fueron 79 mujeres y 80 varones. La mediana de las edades de los pacientes en estudio fue de 64 años (IQT: 55-74 años). (Tabla 1)

La mediana del tiempo de enfermedad fue de 7 años (IQT: 2-15 años). De los pacientes con tiempo de diagnóstico mayor a 10 años, 20 (50%) presentaron eventos hipoglicémicos, $p = 0,016$ (Tabla 2).

Tabla 1. Características clínicas de pacientes de los diabéticos hospitalizados, Hospital Nacional Cayetano Heredia.

Características	N (%)
	159 (%)
• Edad (años)	64 (55-74)*
• Sexo masculino	80 (50,3)
• Glicemia de ingreso (mg/dL)	174 (IQT: 151-256)*
• Hemoglobina glicosilada (%)	8,6 (IQT: 6,7-9,7)*
• Diagnóstico previo de diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	
– Sí	136 (85,5)
– No	23 (14,5)
• Tiempo de enfermedad (años)	7 (IQT: 2-15 años)*
– Menos de 10	105 (66)
– 10 o más	54 (34)
• Complicaciones microvasculares	54 (33,9)
– Insuficiencia renal	54 (60,4)
– ECV (isquémico-hemorragico)**	12 (7,6)
– Hipertensión arterial	82 (51,6)
– Insuficiencia cardíaca congestiva	4 (2,5)
– Insuficiencia hepática	2 (1,3)
• Esquemas de tratamiento con insulina	
– Basal y bolos preprandiales	50 (31,5)
– Basal	53 (33,3)
– Basal y bolos de corrección	31 (19,5)
– Bolos de corrección	25 (15,7)

* Mediana e intervalo intercuartil. ** ECV: enfermedad cerebrovascular.

Fueron 109 pacientes los que presentaron comorbilidades como insuficiencia renal (34%), enfermedad cerebrovascular (7,6%), hipertensión arterial (51,6%), insuficiencia cardíaca congestiva (2,5%) e insuficiencia hepática (1,3%).

Tabla 2. Proporción de pacientes diabéticos controlados según índice de masa corporal (IMC).

IMC	Normal	Sobrepeso	Obesidad	Total
• Controlados	12	14	2	29
• %	39,4	24,1	9,5	25,9
Total	33	58	21	112



Tabla 3. Esquemas de tratamiento con insulina en diabéticos hospitalizados y eventos de hipoglicemia.

Esquema	Hipoglicemia	No hipoglicemia	IC 95%	OR	p
	40 (%)	119 (%)			
• Basal y bolos preprandiales	21 (52,5)	29 (24,4)	1,62-7,25	3,43	0,001
• Basal	11 (27,5)	42 (35,3)	0,32-1,53	0,69	0,36
• Basal y bolos de corrección	5 (12,5)	26 (21,9)	0,18-1,44	0,51	0,20
• Bolos de corrección	3 (7,5)	22 (18,5)	0,10-1,27	0,36	0,11

Todos los pacientes del estudio contaron con una glicemia de ingreso, con mediana de 174 mg/dL (IQT: 151-256 mg/dL). En 72 % de los pacientes, la media de los valores de HbA1c fue 8,6 % (IQT: 6,7 %-9,7 %).

El tratamiento más utilizado fue el esquema 2 (33,3 %), seguido del esquema 1 (31,5 %), esquema 3 (19,5 %), y el esquema 4 (15,72 %).

La frecuencia de hipoglicemia fue 25,2 %. La relación de los factores asociados a hipoglicemia no fue significativa para el sexo, edad, hemoglobina glicosilada, valor de glicemia al ingreso, comorbilidades y complicaciones crónicas. Por el contrario, fue significativo con el tiempo de diagnóstico de DM-2 mayor de 10 años,

El esquema de insulina basal y bolos preprandiales fue el que tuvo relación significativa ($p=0,001$). Se empleó dicho esquema en 50 (31,45 %) pacientes, de los cuales 21 (52,5 %) presentaron por lo menos un evento hipoglicémico (Tabla 3). Los demás esquemas de insulino terapia no tuvieron una relación significativa con los eventos hipoglicémicos. Con insulina basal todos los pacientes utilizaron la insulina NPH y para los bolos de corrección o preprandiales la insulina regular.

DISCUSIÓN

La frecuencia de hipoglicemia es mayor a lo reportado en otras publicaciones.⁹⁻¹² Sin embargo, es posible que esta frecuencia esté subestimada, debido a que no se realizó una monitorización estricta de valores de glicemia, especialmente en los pacientes que recibieron varias dosis de insulina al día. Como se sabe, cuando se utilizan varias dosis de insulina al día, el control de glicemia debe de ser más estricto.^{10,13}

Los eventos de hipoglicemia se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron el esquema de insulino terapia basal y bolos de corrección. Este

esquema, es usualmente recomendado por las guías de práctica clínica para controlar la hiperglicemia en pacientes hospitalizados; sin embargo, sin una implementación adecuada puede producir mayor riesgo de eventos de hipoglicemia.¹⁴ El uso de esquemas de insulino terapia con varias dosis de insulina debe tener un cercano monitoreo de los valores de glicemia y un protocolo de nutrición individualizado para los pacientes diabéticos.¹⁰⁻¹³

El tiempo de enfermedad fue otro factor relacionado de manera significativa a hipoglicemia, lo cual podría estar explicado porque al tener mayor tiempo de enfermedad se incrementa la frecuencia de complicaciones micro y macrovasculares, incluido alteraciones en el sistema nervioso autónomo, las cuales incrementan el riesgo de presentar hipoglicemia.¹⁵⁻¹⁷ En el presente estudio, no se consignó si los pacientes presentaban neuropatía diabética porque este diagnóstico generalmente no es anotado o corroborado en la historia clínica, aunque por estudios realizados en este hospital se sabe que su frecuencia es elevada.¹⁸

Entre otros factores de riesgo para hipoglicemia están la edad avanzada, la malnutrición, el cáncer activo, la gravedad de la condición clínica durante la hospitalización y las insuficiencias renal, hepática y cardíaca congestiva.^{10,14,17} Sin embargo, no se evidenció relación significativa con estos factores. Esto podría deberse a un tamaño de muestra reducido y a que se seleccionó pacientes con diagnósticos establecidos, es decir, con manifestaciones clínicas evidentes. Es importante mencionar que la mayoría de los pacientes que tienen complicaciones crónicas por DM-2 son usualmente asintomáticos.

La frecuencia de hiperglicemia de 48 % se encuentra dentro del rango de frecuencias de hiperglicemia reportado en otros estudios, entre 26 % y 69 %.^{7,9,11} De

igual forma, existe la posibilidad que esta cifra esté subestimada, debido a la monitorización poco estricta en el hospital. Así mismo, el esquema de 'insulina basal' fue el de mayor aplicación, pese a que la recomendación actual es insulina basal asociada a bolos preprandiales por presentar un mejor control de hiperglicemia.^{5,10,13}

Por otra parte, solo 49 % contaron con resultados de HbA1c. La mayoría de los pacientes presentaron valores por encima de 7 %, con mediana de 8,6 %, lo que indica un inadecuado control de glicemia. Se debe tener en cuenta que con valores superiores de 8 %, las complicaciones micro y macrovasculares aumentan.^{13,19} Sin embargo, se debe recordar que no todos los pacientes tienen el mismo valor objetivo, los adultos mayores, pacientes con tiempo de enfermedad prolongada o con comorbilidades crónicas pueden tener objetivos menos estrictos.²⁰

La fortaleza de este trabajo es ser el primero que describe los esquemas de insulino terapia y su relación con los eventos de hipoglicemia en esta población. Además, el diseño de estudio, transversal y prospectivo permitió evaluar la historia clínica y el contexto clínico del paciente. Este estudio exploratorio plantea las bases para realizar otros más elaborados donde se describa de forma más detalla el control glicémico, tratamiento, número de eventos y otros factores asociados. Como limitaciones, se tiene que no se diagnosticaron las complicaciones crónicas, especialmente en etapas asintomáticas; y, no se tomaron los valores glicemia capilar posprandiales después de cada alimento en todos los pacientes.

Se recomienda realizar un registro de dosis de insulina de acuerdo al peso estricto del paciente, asimismo, un control cercano de la dieta e información del aporte calórico de los alimentos administrados.

En conclusión, La frecuencia de hipoglicemia hallada en este estudio fue alta y que, a pesar de la posibilidad de subregistro, fue superior a otros estudios; y, los factores asociados fueron tiempo de enfermedad mayor a 10 años y el uso del esquema de insulina basal y bolos preprandiales de insulina regular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oficina de Estadística e Informática del Ministerio de Salud del año 2003
2. Zoungas S. Severe hypoglycemia and risk of vascular events and death. *N Engl J Med.* 2010;363:1410-8.
3. Mebis L, Gunst J, Langouche L, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Indication and practical use of intensive insulin therapy in the critically ill. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13(4):392-8.
4. Nau K, Lorenzetti R, Cucuzzella M, Devine T, Kline J. Glycemic control in hospitalized patients not in intensive care: beyond sliding-scale insulin.

5. Umperiez G, Smiley D. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(9):2181-90.
6. Pimazoni-Netto A, Rodbard D, Zanella M. Rapid improvement of glycemic control in type 2 diabetes using weekly intensive multifactorial interventions: structured glucose monitoring, patient education, and adjustment of therapy—a randomized controlled trial. *Diabetes Technol Therap.* 2011;13(10):8.
7. Turchin A, Matheny M, Shubina M, Scanlon J, Greenwood B, Pendergrass M. Hypoglycemia and clinical outcomes in patients with diabetes hospitalized in the general ward. *Diabetes Care.* 2009;32(7):1152-1157.
8. Zammitt N, Frier B. Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(12):2948.
9. Solís I, Hurtado N, Demangel D, Cortés C, Soto N. Control glicémico en diabéticos hospitalizados en camas no críticas. *Rev Med Chile.* 2012;140:66-72.
10. Umperiez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, Seley JJ, and Van den Berghe G. Clinical practice guideline: management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline *JCEM.* 2012;97:16-38.
11. Botella M, Rubio J, Percovich J, Platero E, Tasende C, Álvarez J. Control glucémico en pacientes hospitalizados no críticos. *Endocrinología y nutrición.* 2011;58(10):536-540.
12. Boucai L, Southern WN, Zonszein J. Hypoglycemia associated mortality is not drug associated but linked to comorbidities. *Am J Med.* 2011;124:1028-1035.
13. American Diabetes Association. Standards of Medical Care en Diabetes-2011. *Diabetes Care.* 2011;34(Suppl. 1):S11-61.
14. Rojas L, Achurra P, Pino F, et al. Diagnóstico y manejo de la hipoglicemia en adultos diabéticos hospitalizados: evaluación de competencias en un equipo profesional multidisciplinario de salud. *Rev Méd Chile.* 2011;139(7):848-855.
15. Heinsimer JA, Lefkowitz RJ. The impact of aging on adrenergic receptor function: clinical and biochemical aspects. *J Am Geriatr Soc.* 1985;33:184-188.
16. Pop-Busui R, Evans G, Gerstein H, Fonseca V, Fleg J, Hoogwerf B et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) Trial. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1578-1584.
17. Rubin DJ, Rybin D, Doros G, McDonnell ME. Weight-based, insulin dose-related hypoglycemia in hospitalized patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34:1723-1728.
18. Ticse R, Pimentel R, Villena J. Prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de un hospital general. *Rev Med Hered.* 2007;18(3):129-135.
19. Maestre C, D'Orazio GT, Contreras F. Relación entre hemoglobina glicosilada y descompensación en pacientes diabéticos tipo 2. *Diabetes Internacional.* 2011;3(1). URL disponible en: http://www.diabetesinternacional.com/index_edicion1_2011.html
20. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012;(35):1363-79.

Correspondencia a: Dr. Ray Ticse
ray.ticse@upch.pe

Fecha de recepción: 12 de mayo de 2014.
Fecha de aprobación: 20 de junio de 2014.

Declaración de conflicto de interés: ninguno, según los autores.
Financiamiento: por los autores.