

HIPERGLUCEMIA: UN MARCADOR INDEPENDIENTE DE MORTALIDAD Y MORBILIDAD EN PACIENTES CRÍTICAMENTE ENFERMOS CON O SIN HISTORIA DE DIABETES, HOSPITALIZADOS EN LA CLÍNICA VERSALLES (MANIZALES, COLOMBIA) 2010-11

ABELARDO MONTENEGRO CANTILLO MD*, GERMÁN CAMILO GIRALDO MD**
JOSÉ JAIME CASTAÑO. FIS. MSc.***

Recibido para publicación: 23-07-2012 - Versión corregida: 20-09-2012 - Aprobado para publicación: 31-10-2012

Resumen

Objetivo: La hiperglucemia es frecuente en pacientes hospitalizados tanto con patologías médicas como quirúrgicas y está asociada con aumento de la morbilidad y mortalidad intrahospitalaria. El objetivo del presente estudio es confirmar dicha asociación en pacientes de una unidad de cuidado crítico.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio de corte transversal con una población de pacientes hospitalizados en la unidad de cuidado crítico de la Clínica Versalles (Manizales, Colombia) durante los años 2010 a 2011. Se analizaron las siguientes variables. Edad, hiperglucemia, síndromes coronarios agudos, enfermedad cerebrovascular, complicaciones infecciosas y no infecciosas.

Resultados: La hiperglucemia hospitalaria definida como glucemia basal mayor de 140 mg/dl se encontró en el 26%. Empleando el procedimiento de χ^2 se probó la relación entre hiperglucemia y co morbilidades no infecciosas como el síndrome coronario agudo, enfermedad cerebrovascular, falla respiratoria y falla renal ($p=0,038$). El nivel de hiperglucemia fue mayor en los pacientes con diabetes previamente no diagnosticado ($p=0,00$). Utilizando coeficientes de correlación de Pearson se encontró asociación significativa entre el valor de hiperglucemia y la edad ($p=0,00$).

Conclusiones: Se confirma la relación entre hiperglucemia intrahospitalaria y resultados adversos.

Palabras Claves: Hiperglucemia, cuidados intensivos, efectos adversos, diabetes.

Arch Med (Manizales) 2012; 12(2): 178-184

Montenegro Cantillo A. Giraldo GC. Castaño Castrillón JJ. Archivos de Medicina. Volumen 12 N° 2. ISSN:1657-320X julio-diciembre 2012. Universidad de Manizales. Manizales (Colombia)

* Médico Internista, Docente Medicina Interna, Universidad de Manizales, Clínica Versalles. Correo: abe-montenegro@hotmail.com.

** Médico General. Clínica Versalles. Correo: german.camilo.giraldo@gmail.com

*** Profesor Titular, Director Centro de Investigaciones, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Manizales, Carrera 9° 19-03, Tel. 8879688, Manizales, Caldas, Colombia. Correo: jcast@umanizales.edu.co.

Hyperglycemia: an independent marker of mortality and morbidity in critically ill patients with or without history of diabetes, hospitalized in the Clinic Versalles (Manizales, Colombia) 2010-11

Summary

Objective: *Hyperglycemia is common in hospitalized patients with both medical and surgical pathologies and is associated with increased morbidity and hospital mortality. The objective of this study is to confirm this association in patients hospitalized in a critical care unit.*

Materials and Methods: *A cross-sectional study was performed with a population of hospitalized patients in critical care units Clínica Versalles during the years 2010 to 2011. The following variables were analyzed: age, hyperglycemia, acute coronary syndromes, cerebrovascular disease, infectious and noninfectious complications.*

Results: *Hyperglycemia defined as fasting glucose above 140 mg / dl was found in 26%. Using the χ^2 procedure tested the relationship between hyperglycemia and co morbidities such as non-infectious acute coronary syndrome, cerebrovascular disease, respiratory failure and renal failure ($p = 0.038$). The level of hyperglycemia was higher in patients with previously undiagnosed diabetes ($p = 0.000$). Using Pearson correlation coefficients were found significant association between the value of hyperglycemia and age ($p = 0.00$).*

Conclusions: *Results support the relationship between hyperglycemia and adverse hospital outcomes.*

Keywords: *Hyperglycemia, intensive care unit, adverse events, diabetes.*

Introducción

La hiperglucemia en pacientes hospitalizados con o sin previo diagnóstico de diabetes, está asociada con eventos adversos y larga estancia hospitalaria. En Estados Unidos se ha incrementado la hiperglucemia de estrés¹; es estimado que uno de cada tres pacientes hospitalizados presentará hiperglucemia significativa². La hiperglucemia de estrés se define como la elevación de la glucemia en presencia de enfermedad aguda³.

Las causas de hiperglucemia en pacientes críticamente enfermos incluyen liberación de hormonas de estrés (epinefrina y cortisol), uso de medicamentos como glucocorticoides y catecolaminas y liberación de mediadores

en caso de sepsis y trauma, los cuales inhiben la liberación de insulina, así como su acción, aumentando la gluconeogénesis, inhibiendo la síntesis de glucógeno y comprometiendo la captación de glucosa mediada por insulina en los tejidos. Las infusiones de dextrosas frecuentemente usadas en nutrición parenteral y la aplicación de medicamentos contribuye también a la hiperglucemia⁴.

La hiperglucemia en el paciente crítico no ha podido demostrar consistentemente peor pronóstico en pacientes con diabetes previamente diagnosticada, contrariamente la hiperglucemia en pacientes sin historia de diabetes se ha relacionado con peores resultados en los que son admitidos en unidades de cuidado crítico⁵ y específicamente con síndromes coronarios agudos⁶ o ECV⁷.

Hay controversia si la hiperglucemia es independientemente asociada con pobre pronóstico⁸⁻¹⁰ o puede indicar mayor severidad de la enfermedad con incremento de la respuesta de estrés¹¹⁻¹³. Varias hipótesis se han propuesto para explicar, como la hiperglucemia puede causar daño a los diferentes tejidos, una es el aumento en la susceptibilidad a la sepsis, que es el mayor contribuyente a pobres resultados en los pacientes críticos¹⁴, otra es el efecto proinflamatorio de la hiperglucemia y los ácidos grasos¹⁵. Sin embargo no hay datos concluyentes para determinar el umbral del rango en las cifras de hiperglucemia que tengan efectos deletéreos sobre el tejido. La Asociación Americana de Diabetes en el 2010 definió hiperglucemia hospitalaria como glucemia basal mayor de 140 mg/dl (7,8 mmol/l) o una glucemia al azar de 180 mg/dl (10 mmol/l)¹⁶, y recomendó medir la hemoglobina glicosilada (HbA1c) a todo paciente con niveles de glucemia por encima de esta cifra, o con diabetes previamente diagnosticada si no tiene una última HbA1c en los últimos 2 a 3 meses¹⁷.

Cambios en los niveles glucémicos medidos, llamados como variabilidad glucémica y que usualmente se expresan como desviación estándar del promedio de los niveles de glucemia o como la amplitud en las oscilaciones de los niveles de glucemia¹⁸, se han considerado como un factor independiente predictor de mortalidad¹⁹ como también las hipoglucemias que se presentan espontáneamente²⁰.

Estudios observacionales sugieren que la nutrición parenteral temprana aportando alta carga de calorías puede ser necesaria para evitar la hipoglucemia en la terapia intensiva con insulina²¹, o que la terapia intensiva con insulina, puede bajar el riesgo de muerte solo cuando se administra en el contexto de soporte nutricional intensivo²².

Materiales y métodos

El presente es un estudio de corte transversal con una población de pacientes hospitalizados en las unidades de cuidado crítico de la clínica

Versalles (entidad de 2° nivel de atención ubicada en la ciudad de Manizales, Colombia) durante los años 2010 a Mayo de 2011.

Se tomaron las siguientes variables en esta población: edad (años), hiperglicemia (mg/dl), antecedentes: hipertensión (sí, no), diabetes (sí, no), enfermedad cerebro vascular (ECV) (sí, no), síndromes coronarios agudos (SCOA) (sí, no), complicaciones infecciosas (sí, no), complicaciones infecciosas mas comunes, complicaciones no infecciosas (sí, no) y complicaciones no infecciosas más comunes.

Con relación a los datos estadísticos se refiere las variables razón fueron descritas mediante promedios, y desviaciones estándar, las variables nominales mediante tablas de frecuencia. Las relaciones entre variables nominales fueron determinadas empleando el procedimiento estadístico de χ^2 , entre variables nominales y de razón mediante pruebas t, y entre variables numéricas mediante coeficientes de correlación de Pearson.

La presente investigación cumple con todas las normas éticas de ley vigentes en la República de Colombia.

Resultados

Finalmente participaron en el estudio 469 pacientes. Las variables correspondientes aparecen en la Tabla 1. Allí se aprecia que la edad promedio fue de 60,84 años, glicemia promedio 132,47 mg/dl, HbA1c promedio 7,92%, glucemia > a 260 mg/dl 3,3% (IC95%:1,9%-5,4%), en relación al valor de HbA1c el 66,7% (IC95%:47,2%-82,7%) presentaban diabetes, el 71,1% tenían hipertensión (IC95%:62,9%-78,4%), diabetes 39,4% (IC95%:31,3%-48%), Enfermedad cerebro vascular 11,3% (IC95%:6,6%-17,7%), síndromes coronarios agudos 28,9% (IC95%:21,6%-37,1%), complicaciones infecciosas en el 42% (IC95%:33,8%-50,5%) complicaciones no infecciosas en el 49,3% (IC95%:40,7%-57,9%).

Tabla 1. Variables demográficas, patologías y paraclínicas de pacientes hospitalizados en las unidades de cuidado crítico de la clínica Versalles 2010-11			
		N	%
Edad (años)	Válidos	469	
	Promedio	60,84	
	Des. Est.	18,74	
	Mínimo	13	
	Máximo	97	
	Li (95%)	59,14	
	Ls (95%)	62,54	
Hiperglucemia (mg/dl)	Válidos	462	
	Promedio	132,47	
	Des. Est.	55,64	
	Mínimo	37	
	Máximo	478	
	LI (95%)	127,38	
	LS(95%)	137,55	
Hba1c (%)	Válidos	30	
	Promedio	7,92	
	Des. Est.	2,66	
	Mínimo	4,97	
	Máximo	16,56	
	LI (95%)	6,93	
	LS(95%)	8,92	
Clasificación hiperglucemia	<140	323	69,9
	140-170	57	12,3
	170-200	35	7,6
	200-230	18	3,9
	230-260	14	3
	>260	15	3,2
	Total	462	
HBA1C	Diabetes	20	66,7
	Normal	5	16,7
	Prediabético	5	16,7
	Total	30	
Hipertensión	Si	101	71,1
	No	41	28,9
	Total	142	
Diabetes	No	86	60,6
	Si	56	39,4
	Total	142	
Enfermedad cerebro vascular	No	126	88,7
	Si	16	11,3
	Total	142	
Síndrome coronario agudo	No	101	71,1
	Si	41	28,9
	Total	142	

Complicaciones infecciosas	No	83	58
	Si	60	42
	Total	143	
Complicaciones infecciosas más comunes	Neumonía	14	23,3
	Sepsis	8	13,3
	Infección urinaria	7	1,5
	Neumonía y sepsis	6	1,3
	Otros	25	41,7%
	Total	60	
Complicaciones no infecciosas	No	71	50,7
	Si	69	49,3
	Total	140	
Complicaciones no infecciosas más comunes	Falla respiratoria	18	26,1
	SCOA	16	23,2
	ECV	7	10,1
	Falla Renal	7	10,1
	Otros	21	30,4
	Total	69	

Relaciones entre variables

Empleando el procedimiento estadístico de χ^2 se probó la relación entre el nivel de hiperglucemia y las diferentes patologías presentadas por los pacientes. Las relaciones significativas se presentan en la Tabla 2.

La Figura 1 muestra la relación entre diabetes no diagnosticada e hiperglucemia de estrés. Se observa que en los pacientes diabéticos son mayores las proporciones de hiperglucemia.

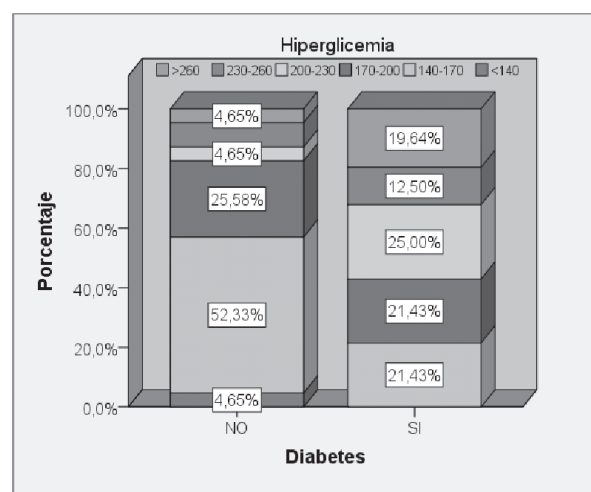


Figura 1. Relación entre hiperglicemia hospitalaria y diabetes no diagnosticada previamente para pacientes hospitalizados en las unidades de cuidado crítico de la clínica Versalles entre los años 2010 y Mayo de 2011.

Tabla 2. Relaciones significativas entre nivel de hiperglucemia y patologías de pacientes hospitalizados en las unidades de cuidado crítico de la clínica Versalles 2010-11.

			Nivel de hiperglucemia						p
			<140	140-170	170-200	200-230	230-260	>260	
Hipertensión	NO	N	3	2	17	14	3	2	0,048
		%	7,3	4,9	41,5	34,1	7,3	4,9	
	SI	N	1	13	40	20	15	12	
		%	1,0	12,9	39,6	19,8	14,9	11,9	
Diabetes	NO	N	4	4	45	22	4	7	0,000
		%	4,7	4,7	52,3	25,6	4,7	8,1	
	SI	N	0	11	12	12	14	7	
		%	0	19,6	21,4	21,4	25,0	12,5	
Síndrome coronario agudo	NO	N	4	7	44	26	15	5	0,004
		%	4,0	6,9	43,6	25,7	14,9	5,0	
	SI	N	0	8	13	8	3	9	
		%	0	19,5	31,7	19,5	7,3	22	
Complicaciones no-infecciosas	NO	N	5	4	32	16	10	4	0,035
		%	7	5,6	45,1	22,5	14,1	5,6	
	SI	N	0	11	23	18	8	9	
		%	0	15,9	33,3	26,1	11,6	12	

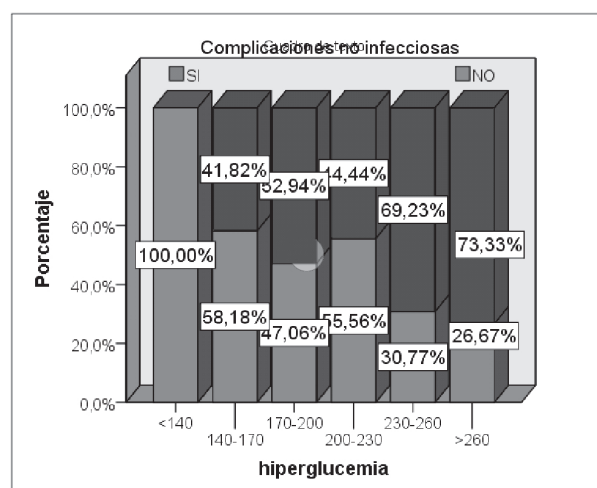


Figura 2 Relación entre hiperglucemia hospitalaria y enfermedades no-infecciosas para pacientes hospitalizados en las unidades de cuidado crítico de la clínica Versalles entre los años 2010 y Mayo de 2011.

La Figura 2 muestra la relación entre hiperglucemia y presencia de complicación no-infecciosa, se observa que para hiperglucemia < 140 mg/dl la presencia de complicación no-infecciosa es 0, y esta aumenta paulatinamente hasta 73,33% en pacientes con hiperglucemia > 240 md/dl.

Mediante el empleo de pruebas t se probó la relación entre el valor de hiperglucemia y las

diferentes patologías. Se encontró significativa la relación con diabetes ($p=0,000$), los pacientes que presentan diabetes muestran un valor de hiperglucemia de 222,34 mg/dl y los que no eran diabéticos 177,74 mg/dl. Igualmente se encontró significativa la relación con síndrome coronario agudos ($p=0,038$), los pacientes que presentaban síndromes coronarios agudos tienen una hiperglucemia de 211,44 mg/dl y los que no lo presentaban 188,79 mg/dl.

Empleando coeficientes de correlación de Pearson se encontró relación significativa entre el valor de la hiperglicemia y la edad ($p=0,000$) y el valor de la HbA1c ($p=0,000$).

Discusión

En este estudio se ha ratificado la relación existente entre la hiperglucemia de los pacientes hospitalizados y resultados adversos como síndrome coronario agudo ($p=0,035$). Similares resultados encontró McAllister et al²³ en un estudio de cohorte prospectiva de 2471 pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad, comparando glucemia mayor de 180 mg/dl vs menor a 180 mg/dl al ingreso, reportó un incremento de muerte del 13% vs 9% en pacientes con

glucemia mayor de 180 mg/dl con $p = 0.03$ y complicaciones hospitalarias del 29% vs 22% con $P = 0.01$. Otro hallazgo para resaltar es que solo el 21,6% de los pacientes con hiperglucemia tenían solicitado la HbA1C, y el 66,7% de estos tenían criterios para diabetes con HbA1c promedio de 7,92%. Este paraclínico es indispensable para diferenciar hiperglucemia de estrés (hiperglucemia en ausencia de diabetes) vs paciente con diabetes mellitus, pero no diagnosticado previamente, hallazgo similar reportado por Levetan et al²⁴ quien revisó 1030 pacientes hospitalizados donde más de la tercera parte tenían una o dos glucemias plasmáticas mayor de 200 mg/dl y en promedio 299 mg/dl, y que probablemente muchos de estos pacientes eran previamente diabético, solo en el 7% de los pacientes aparecía el diagnóstico presuntivo de diabetes en las notas de evolución. En este estudio se encontró que el nivel de hiperglucemia era mucho mayor en los pacientes sin historia conocida de diabetes vs los diabéticos conocidos. Umpierrez et al²¹ encontraron en un estudio de pacientes hospitalizados en sala general médica y quirúrgica que la hiperglucemia de novo esta asociada con alta mortalidad hospitalaria del 16% comparada con pacientes que tenían historia de diabetes 3%, además reportó un incremento en la

estancia hospitalaria, en este estudio no se encontró la relación. Otro hallazgo a resaltar es la relación entre el nivel de hiperglucemia y el mayor incremento de evento infeccioso, cuanto mayor es la cifra de glucemia se más frecuentes las complicaciones infecciosas, tal como lo describió Stegenga et al²⁴ encontrando que las cifras de glucemia por encima de 150 mg/dl se asocian con aumento del riesgo de infecciones debida a una alteración de la función leucocitaria y glicación de inmunoglobulinas.

El estudio corrobora lo descrito en la literatura mundial sobre la relación entre hiperglucemia del paciente hospitalizado diabético y no diabético con eventos adversos infecciosos y cardiovasculares.

Entre las limitaciones encontramos la poca solicitud de HbA1C en los pacientes con hiperglucemia hospitalaria, examen clave para diferenciar entre el diabético no diagnosticado y la verdadera hiperglucemia de estrés, ya que esta última se relaciona con mayor mortalidad. Otra limitación en este estudio es la ausencia de grupo control.

Conflictos de interés: Ninguno declarado.

Fuente de Financiación: Universidad de Manizales.

Literatura citada

1. Dunqan KM, Braizhwitess SS, Preiser JC. **Stress hyperglycaemia.** *Lancet* 2009; 373: 1978-807.
2. McCowen KC, Malhotora A, Bistrian BR. **Stress-induced hyperglycaemia.** *Critical Care Clin* 2005; 17: 107-124.
3. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Hegarty et al. **Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes.** *Crit Care Med* 2008; 36: 2249-55.
4. Worthley MI, Shrive FM, Anderson TJ, Trabolusi M.. **Prognostic implication og hyperglycaemia in myocardial infarction and primary angioplasty.** *Am J Med* 2007; 120 (7): 643: 1-7.
5. fogelhulm R, Murros K, Rissanen A. **Admission blood glucose and short term survival in primary intracerebral haemorrhage.** *J Neurol Neurosurg PsychiatrY* 2005; 76: 349-53.
6. Woo J, Lam CW, Kay R, Wong AH, Teah R, Nichulls MG. **The influence of hyperglycaemia and diabetes mellitas on immediate and 3 month morbidity and mortality alter acute stroke.** *Arch Neurol* 1990; 47:1174-177.
7. Mak K, Mah P, Tey B, Sin FL, CHia G. **Blasting blood sugar level: a determinant for in hospital outcome in patients with first myocardial infarction and without glucose inteolerance.** *Ann Acad med singapore;* 22: 291-295.
8. Husband DJ, Alberti KG. **Stress hyperglycemia during acute myocardial infarction: an indicador of pre-existing diabetes.** *Lancet* 1983; 2:179-181.
9. Candelise L, Landi G, Orazio EN, Boccardi E. **Pro-nostic significance of hyperglycemia in acute stroke.** *Arch Neural* 1985; 42: 661-663.
10. Power MJ, Fullerton KJ, Stout RW. **Blood glucose and prognosis of acute stroke age ageing.** *Br Geriatrics So* 1988; 16: 164-170.
11. Woo E, Maj TC, Robinson JD, Yu YL. **Hyperglycemia is a stress response in acute stroke.** *Stroke* 19:1359-1364.
12. Van den Berghe G, Wonster P, Weekness F, Verwaest C, Schetz M, Vlasselaers D. et al. **Intensive insuline therapy in critically ill patients.** *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
13. Position Statement, American Diabetes Association, **Standars of medical care in diabetes 2010.** *Diabetes Care* 2010; suppl 1: 111-161.
14. Umpierrez GE, Hellman R, Korytwoski MT, Mikhail K, Mayhard GA, Montory VM. et al. **Hyperglycemia guidelines in hospitalizad patients.** *J CLin Endocrinol Metab* 2012; 97:16-38.
15. Krinsley JS. **Glycemic variability: a Sorong independent predictor of mortality in critically ill patients.** *Crit Care Med* 2008; 36: 3008-3013.
16. Meyfroid G, Keenan DM, Wang X, Wonters PJ, Veldhuis JD, Van den Berthe G et al. **Dynamic characteristic of blood glucose time series during the course of critical illnes: effects of intensive insuline therapy.** *Crit Care Med* 2010; 38: 1021-1029.
17. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Taori G, et al. **Hypoglycemia and outcome in critically ill patients.** *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 217-224.
18. Marik PE, Preiser JC. **Toward understanding tight glycemic control in the icu: a sistematic review and metanálisis.** *Chest* 2010; 137: 544-551.
19. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. **Consensus statement on inpatient glycemic control.** *Diabetes Care* 2009; 32: 1119-1131.
20. Deborah J. Wexler, James B. Meigs, Enrico Cagliero, David M. Nathan, and Richard W. Grant. **Prevalence of hyper and hipoglicemia among inpatients with diabetes.** *Diabetes Care* 2007; 30: 367-369.
21. Umpierrez GE, Scott D, Bazargan N, Xiangdong Y, leonard M, Abbas E. **Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes.** *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:978-982.
22. Stegenga ME, van der Crabben SN, Blümer RM, Levi M, Meijers JC, Serlie MJ, et al. **Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation where as hyperinsulinaemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia.** *Blood* 2008; 112: 82-89.
23. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Nishioka K, et al. **Effect of acute hyperglycemia on the ischemic preconditioning effect the prodromal angina pectoris in patients with a first anterior wall acute myocardial infarction.** *Am j cardial* 2003; 92:288-291.
24. McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, Rowe BH, Romney J, Marrie TJ. **The Relation Between Hyperglycemia and Outcomes in 2,471 Patients Admitted to the Hospital With Community-Acquired Pneumonia.** *Diabetes Care;* 2005 28: 810-815.