

## Il pronto soccorso quale osservatorio di eventi avversi da farmaci: l'ipoglicemia da insulina



A. Villa<sup>1</sup>, A. Boschiero<sup>1</sup>, P. Morpurgo<sup>2</sup>, B. Penzo<sup>1</sup>  
antonio.villa@fbf.milano.it

<sup>1</sup> U.O. Medicina d'Urgenza; <sup>2</sup> S.S. Diabetologia - A.O. Fatebenefratelli, Milano

**Parole chiave:** Insulina, Ipoglicemia, Eventi avversi, Pronto Soccorso

**Key words:** Insulin, Hypoglycemia, Adverse events, Emergency Department

Il Giornale di AMD, 2013; 16:348-351

### Riassunto

Precedenti studi hanno dimostrato che pazienti con ipoglicemia potevano essere trattati a domicilio senza trasporto in Pronto Soccorso (PS). Presentiamo i dati relativi a ipoglicemia da insulina osservati in PS.

**Materiale e metodi.** Abbiamo registrato 139 casi, riportando ora di arrivo e di dimissione, glicemia all'arrivo e durante la permanenza in PS, modalità di dimissione. Una glicemia > 95 mg/dl era considerata criterio sicuro per la dimissione.

**Risultati.** Età media 63±19 anni, 60% maschi. Dopo appropriata terapia e tempo mediano di permanenza in PS di circa 4 ore, 21 pazienti (15%) venivano ricoverati, 34 (25%) hanno rifiutato l'osservazione o la proposta di ricovero e 84 (60%) sono stati dimessi (27%) entro 4 ore dall'accesso. Non vi erano differenze fra i vari trattamenti insulinici. Nei pazienti trattenuti in osservazione in PS la glicemia è stata più volte ricontrollata e nel 20% dei casi, nelle ore successive sono stati osservati 3 tipi di eventi:

- 1 - transitoria risalita della glicemia (non >95 mg/dl) con una ricaduta a bassi valori
- 2 - costante salita della glicemia senza raggiungere nelle ore di osservazione valori superiori a 95 mg/dl
- 3 - soddisfacente risalita della glicemia (>95 mg/dl) con una ricaduta a valori di ipoglicemia.

**Conclusioni.** I nostri dati mostrano che la maggior parte dei pazienti con crisi ipoglicemiche possono essere dimessi dopo appropriata terapia, però dopo un tempo di osservazione prolungato. L'insorgenza di eventi quali persistente ipoglicemia o ricaduta dei livelli di glicemia durante la permanenza in PS giustifica un atteggiamento prudenziale nei confronti di questi pazienti.

### Summary

Many patients with uncomplicated hypoglycaemia events are successfully treated by emergency medical technician-paramedics without transport to the Emergency Department (ED). We present data from an observatory register in ED related to insulin-induced hypoglycemia.

**Material and methods.** We recorded 139 cases, showing time of arrival and discharge, blood glucose on arrival and during the stay in ED, mode of discharge. A blood glucose > 95 mg/dl was considered reliable criterion for discharge.

**Results.** Mean age 63±19 years, 60% males. After appropriate therapy, and median time in ED about 4 hours, 21 patients (15%) were hospitalized, 34 (25%) refused the observation or proposal of hospitalization and 84 (60%) were discharged (27% within 4 hours). There were no differences between the various insulin treatment. In patients kept under observation in the ED the blood glucose sample has been repeatedly rechecked and in 20% of cases were observed 3 types of events:

- 1 - transient rise of the glycaemia (not > 95 mg/dl) with a relapse at low values;
- 2 - steady rise of glycaemia without reaching during the time of observation values greater than 95 mg/dl;
- 3 - slow rising of blood glucose (> 95 mg/dl) with a relapse to hypoglycemic values.

**Conclusions.** Our data show that the majority of patients with hypoglycemic crisis may be discharged after appropriate therapy, however, after a prolonged period of observation. The occurrence of events such as persistent hypoglycemia justifies a more prudent approach towards these patients.

### Introduzione

L'ipoglicemia è un evento relativamente comune nei pazienti diabetici, sia di tipo 1 che di tipo 2<sup>(1)</sup> ed è un fattore limitante nel corretto trattamento ipoglicemizzante<sup>(2)</sup>.

Dal 34 al 69% dei pazienti con crisi ipoglicemica viene rifiutato il trasporto in Pronto Soccorso (PS) dopo essere stati assistiti dal personale paramedico<sup>(3)</sup>; precedenti studi hanno evidenziato che molti pazienti con evento ipoglicemico non complicato possono essere trattati da paramedici senza trasporto in PS<sup>(3-14)</sup>. Al momento in Italia, l'organizzazione del Servizio di

Emergenza non consente un simile approccio alla crisi ipoglicemica.

Inoltre il PS è un osservatorio privilegiato per il monitoraggio di eventi e reazioni avverse da farmaci (ADE). Dal giugno 2006 è in corso un progetto multicentrico finanziato dalla Regione Lombardia (MERA-FaPS - Monitoraggio Epidemiologico di Reazioni ed Eventi Avversi da Farmaci in Pronto Soccorso) il cui obiettivo primario è quello di analizzare gli accessi al PS attribuibili ad ADE (alla prima fase del progetto hanno partecipato 8 Aziende Ospedaliere lombarde con 15 PS e dal 2009 il progetto ha coinvolto 16 Aziende con 33 PS).

Presentiamo parte dei dati di tale registro, relativi ad ADE secondarie a terapia insulinica.

## Materiale e metodi

Dall'ottobre 2006 al dicembre 2012 abbiamo registrato tutti i casi giunti nel PS del nostro Ospedale per un'ipoglicemia sintomatica da insulina; l'ipoglicemia era definita con un livello serico di concentrazione di glucosio  $\leq 70$  mg/dl<sup>(15)</sup>. Abbiamo registrato dati anagrafici, ora di arrivo e di dimissione, terapia antidiabetica, glicemia all'arrivo [tramite glucometro (Bayer - Breeze2®) opportunamente tarato periodicamente] e durante la permanenza in PS, trattamento dell'evento ipoglicemico, modalità di dimissione dal PS (ricovero in reparto, rifiuto ricovero o dimissione).

Una glicemia  $> 95$  mg/dl era considerata criterio sicuro per la dimissione del paziente<sup>(9)</sup>.

## Risultati

Abbiamo registrato 139 casi [età media  $63 \pm 19$  anni; 84 maschi (60%) e 55 femmine (40%)]. Il campione rappresenta il 6% degli ADE registrati e il 20% degli ADE gravi.

Il valore medio di glicemia all'arrivo in PS era di  $39.2 \pm 13.1$  mg/dl, il valore mediano era 40 mg/dl (min 10 mg/dl; max 70 mg/dl).

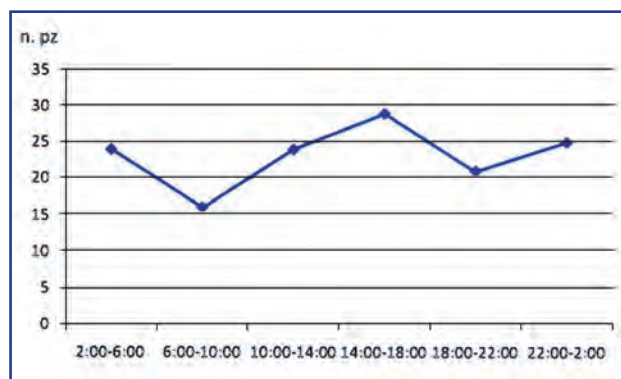


Figura 1. Distribuzione degli eventi ipoglicemici per fascia oraria.

La distribuzione degli eventi ipoglicemici per fascia oraria è mostrata in figura 1. La maggior parte degli episodi veniva registrata nelle ore pomeridiane (dalle ore 14 alle ore 18) con un secondo picco nelle prime ore della notte (dalle 22 alle 2).

Dopo appropriata terapia (infusione in 1-3 minuti di 50-60 ml di glucosio al 33% seguita da infusione continua di glucosata al 10%, sulla base dei controlli con glucometro) e tempo mediano di permanenza in PS di circa 4 ore, 21 pazienti (15%) venivano ricoverati, 34 (25%) hanno rifiutato l'osservazione o la proposta di ricovero e 84 (60%) sono stati dimessi (27% entro 4 ore). Non vi erano differenze significative di tempo medio di permanenza in PS fra i pazienti ricoverati e quelli dimessi.

Due dei pazienti ricoverati sono deceduti durante la degenza: un uomo di 82 anni a causa di un soprag-

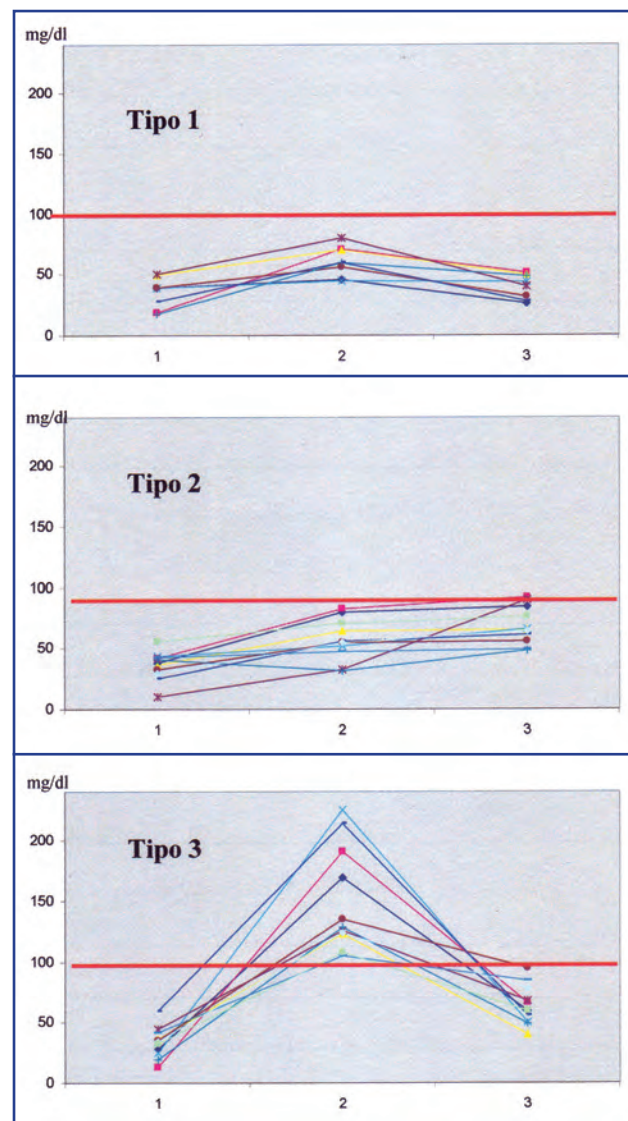


Figura 2. Tre tipologie di eventi nei pazienti trattenuti in osservazione in PS (vd. testo).

giunto scompenso cardiaco acuto e una donna di 64 anni per sepsi da *E. Coli*.

I pazienti in trattamento con insulina ad azione rapida erano 57 (41%), quelli in trattamento misto (a rapida o lunga durata d'azione) erano 82 (59%). Non vi erano differenze fra i gruppi di pazienti ricoverati o quelli dimessi in relazione ai diversi trattamenti insulinici.

Nei pazienti trattenuti in osservazione in PS la glicemia è stata più volte ricontrollata. Malgrado un trattamento appropriato, nel 20% di questi pazienti, nelle ore successive sono stati osservati 3 tipi di eventi (Figura 2):

1 - una transitoria risalita della glicemia (senza però raggiungere il valore di 95 mg/dl) con una successiva ricaduta a bassi valori

2 - una lenta e costante salita della glicemia senza però raggiungere nelle ore di osservazione valori superiori a 95 mg/dl

3 - una soddisfacente risalita della glicemia (>95 mg/dl) con però una ricaduta nelle ore successive a valori di ipoglicemia.

## Discussione e conclusioni

L'ipoglicemia è la più comune alterazione metabolica che il paziente diabetico deve affrontare. L'incidenza di una severa ipoglicemia varia da 0.038 a 3.1 episodi per paziente per anno in soggetti con diabete di tipo 1<sup>(16)</sup>. In uno studio olandese è stato osservato che l'incidenza di ospedalizzazione correlata a reazione avversa a trattamento insulinico è del 4.4% in 12,249 ospedalizzazioni totali<sup>(17)</sup>; i nostri dati mostrano che tale evento corrisponde al 6% degli ADE registrati nel nostro PS.

L'episodio ipoglicemico si è verificato maggiormente nelle ore diurne (fra le ore 14 e le 18) e nelle prime ore della notte (fra le ore 22 e le 02), così come riportato in altre casistiche<sup>(14,16,18)</sup>.

La maggior parte dei pazienti tradizionalmente sono trasportati in ospedale, ma esperienze locali hanno mostrato che molti pazienti rifiutano il trasporto dopo essere stati trattati con glucosio<sup>(9,12)</sup>. È stato quindi ipotizzato che possa non essere necessario il trasporto in ospedale in alcuni pazienti con ipoglicemia che corrispondano a criteri definiti, in relazione al numero di eventi ricorrenti di ipoglicemia nella storia del paziente, allo stato sociale o alla presenza di familiari in grado di assistere il paziente nelle ore immediatamente successive all'episodio, al grado di alterazione mentale durante la crisi<sup>(11,14,16)</sup>.

I nostri dati mostrano che il 60% dei pazienti con crisi ipoglicemiche da insulina possono essere dimessi dopo appropriata terapia, però dopo un tempo di osservazione prolungato.

L'osservazione di eventi quali persistente bassa glicemia, o lenta risalita della glicemia o una ricaduta a

livelli di ipoglicemia durante la permanenza in PS giustifica un atteggiamento prudenziale nei confronti di questi pazienti.

Crediamo pertanto che un periodo di osservazione di 45 minuti, come riportato da Lerner e coll.<sup>(9)</sup>, sia troppo breve. Nel nostro studio infatti, abbiamo osservato 27% di eventi (come persistente bassa glicemia, o lenta risalita della glicemia dopo trattamento o una caduta a livelli di ipoglicemia) nelle ore successive di osservazione del paziente. Questi episodi giustificano un comportamento più prudenziale. Dimettere il paziente in breve tempo dopo una crisi ipoglicemica potrebbe essere pericoloso per il rischio di una nuova ipoglicemia. Riteniamo pertanto più razionale trattenere il paziente in PS e continuare l'osservazione per alcune ore, così come dimostrato da alcuni autori<sup>(19)</sup>.

Poiché il nostro è uno studio retrospettivo con dati estratti da registro non è stato possibile risalire alle cause presuntive dell'evento ipoglicemico di ogni paziente (errore di comportamento alimentare, attività fisica eccessiva, errata somministrazione del farmaco o eventuali comorbidità). In futuro, essendo il paziente con diabete gestito in maniera integrata tra i vari livelli assistenziali, sarà utile inserire nel protocollo di approccio all'ipoglicemia una valutazione delle sue cause da condividere con il curante e/o con il CAD di riferimento. Ciò consentirebbe di considerare in PS protocolli terapeutici o tipologia del percorso decisionale differenziati allo scopo di prevenire ulteriori episodi futuri.

Il PS quale osservatorio privilegiato di dati di farmacovigilanza ci ha consentito di valutare meglio il fenomeno considerandone il peso in termini di gravità e le soluzioni assistenziali in PS nell'ottica di garantire una maggiore sicurezza nel paziente con crisi ipoglicemica.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Briscoe VJ, Davis SN. Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and management. *Clin Diabetes* 24: 115-21, 2006.
2. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 45: 937-48, 2002.
3. Socransky SJ, Pirrallo RG, Rubin JM. Out-of-hospital treatment of hypoglycaemia: refusal of transport and patient outcome. *Acad Emerg Med* 5: 1080-5, 1998.
4. Mechem CC, Kreshak AA, Barger J, Shofer SF. The short-term outcome of hypoglycemic diabetic patients who refuse ambulance transport after out-of-hospital therapy. *Acad Emerg Med* 5: 768-72, 1998.
5. Anderson S, Hogskilde PD, Wetterslev J, et al. Appropriateness of leaving emergency medical service treated hypoglycaemic patients at home: a retrospective study. *Acta Anaesthesiol Scand* 46: 464-8, 2002.
6. Carter AJ, Keane PS, Dreyer JF. Transport refusal by hypoglycemic patients after on-scene intravenous dextrose. *Acad Emerg Med* 9: 855-7, 2002.

7. Cain F, Ackroyd-Stolarz S, Alexiadis P, Murray D. Prehospital hypoglycaemia: the safety of not transporting treated patients. *Prehosp Emerg Care* 7: 458-65, 2003.
8. Holstein A, Plaschke A, Vogel MY, Egberts EH. Prehospital management of diabetics emergencies - a population-based intervention study. *Acta Anaesthesiol Scand* 47: 610-5, 2003.
9. Lerner EB, Billittier AJ, Lance DR, Janicke DM, Teuscher JA. Can paramedics safely treat and discharge hypoglycemic patients in the field? *Am J Emerg Med* 21: 115-20, 2003.
10. Roberts K, Smith A. Outcome of diabetic patients treated in the prehospital arena after a hypoglycaemic episode, and an exploration of treat and release protocols: a review of the literature. *Emerg Med J* 20: 274-6, 2003.
11. Mattila EM, Kuisma J, Sund KP, Voipio-Pulkki LM. Out-of-hospital hypoglycaemia is safely and cost-effectively treated by paramedics. *Eur J Emerg Med* 11: 70-4, 2004.
12. Steinmetz J, Nielsen SL, Rasmussen LS. Hypoglycaemia in patients with diabetes: do they prefer prehospital treatment or admission to hospital? *Eur J Emerg Med* 13: 319-20, 2006.
13. Strote J, Simons R, Eisenberg M. Emergency medical technician treatment of hypoglycaemia without transport. *Am J Emerg Med* 26: 291-5, 2008.
14. Khunti K, Fisher H, Paul S, Iqbal M, Davies MJ, Siriwardena AN. Severe hypoglycaemia requiring emergency medical assistance by ambulance services in the East Midlands: a retrospective study. *Prim Care Diabetes*. doi: 10.1016/j.pcd.2013.01.001. (Epub ahead of print), 2013.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2012. *Diabetes Care* 35: S1-63, 2012.
16. Krnacova V, Kubena A, Macek K, Bezdek M, Smahelova A, Vicek J. Severe hypoglycaemia requiring the assistance of emergency medical services - frequency, causes and symptoms. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 156: 271-7, 2012.
17. van der Hooft CS, Sturkenboom MC, van Grootheest K, Kingma HJ, Stricker BHC. Adverse drug reaction-related hospitalisations. A Nationwide Study in the Netherlands. *Drug Safety* 29: 161-8, 2006.
18. Chico A, Vidal-Rios P, Subirà M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemias in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care* 26: 1153-7, 2003.
19. Goh HK, Chew DEK, Miranda IG, Tan L, Lim GH. 24-hour observational ward management of diabetic patients presenting with hypoglycaemia: a prospective observational study. *Emerg Med J* 26: 719-23, 2009.

