



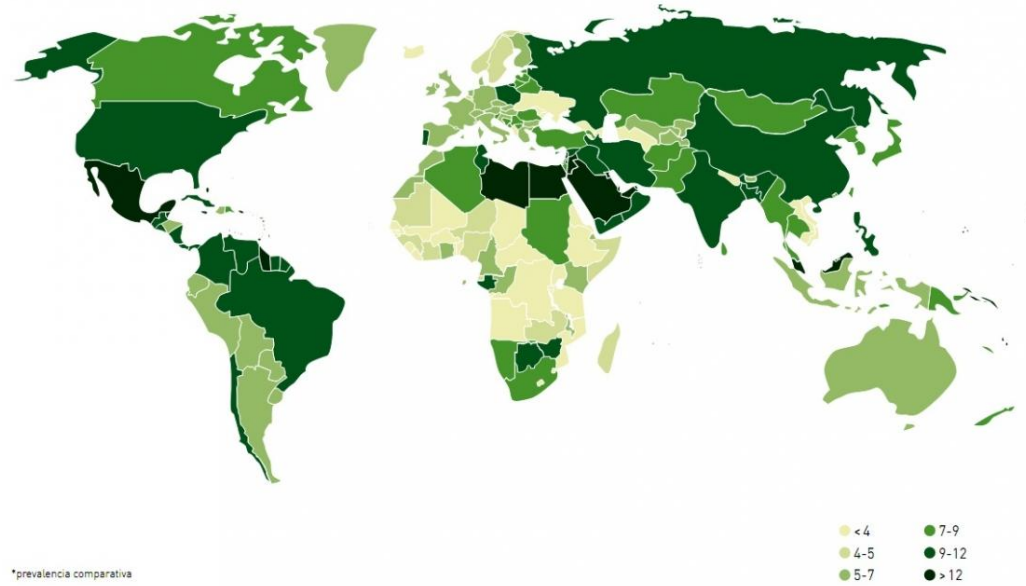
# MANEJO DE LA HIPERGLICEMIA EN EL PACIENTE HOSPITALIZADO: ¿EXISTE CHANCE PARA LA TERAPIA ORAL?

VICTOR HUGO NORIEGA RUIZ  
ENDOCRINÓLOGO  
HNCH

# AGENDA

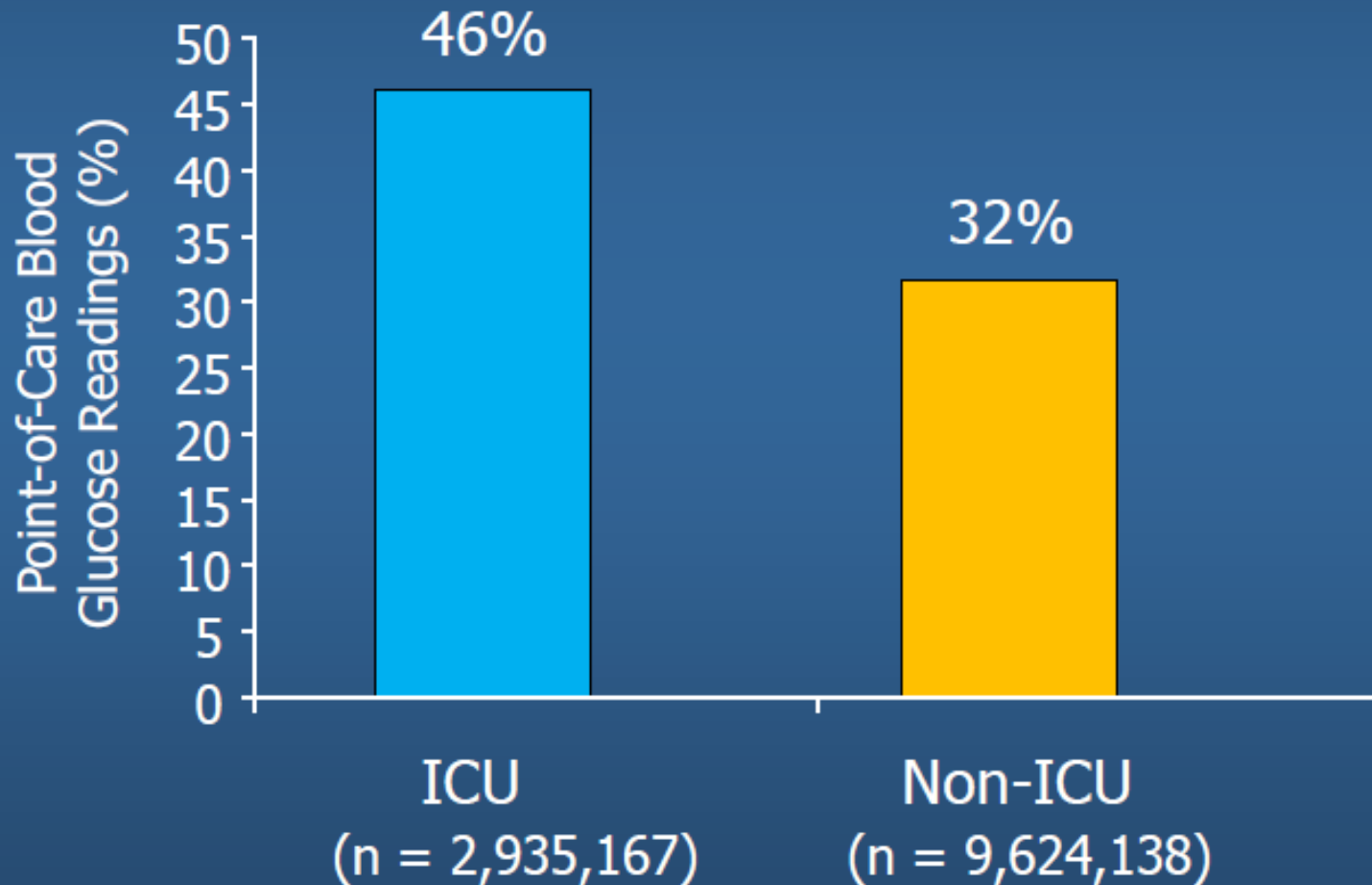
- CONTEXTO.
- RECOMENDACIONES ACTUALES.
- EVIDENCIA EN CONTRA.
- ¿EVIDENCIA A FAVOR?
- CONCLUSIONES.

Mapa 2.1. Prevalencia\*(%) de diabetes en (20-79 años), 2011

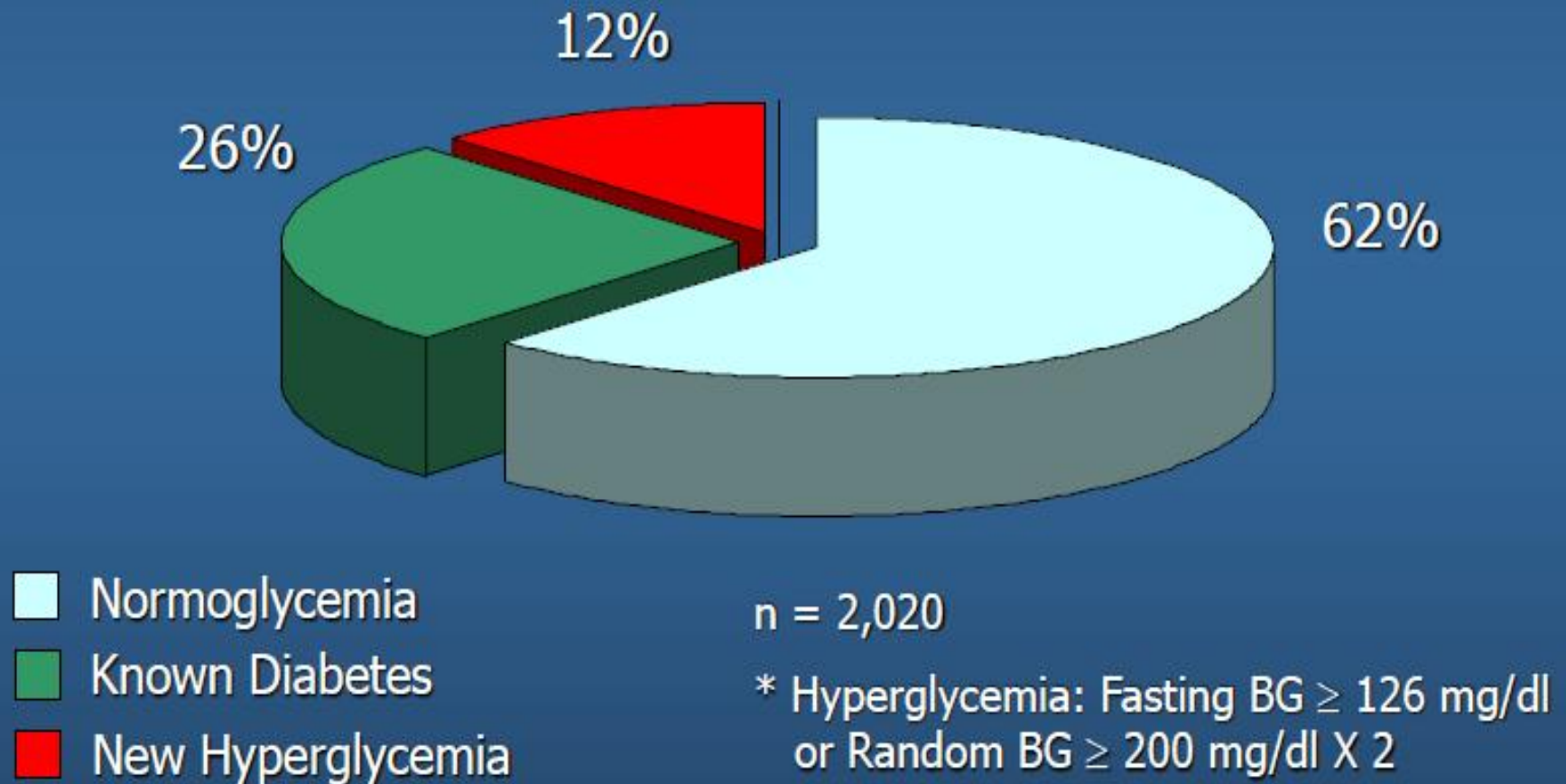


# CONTEXTO

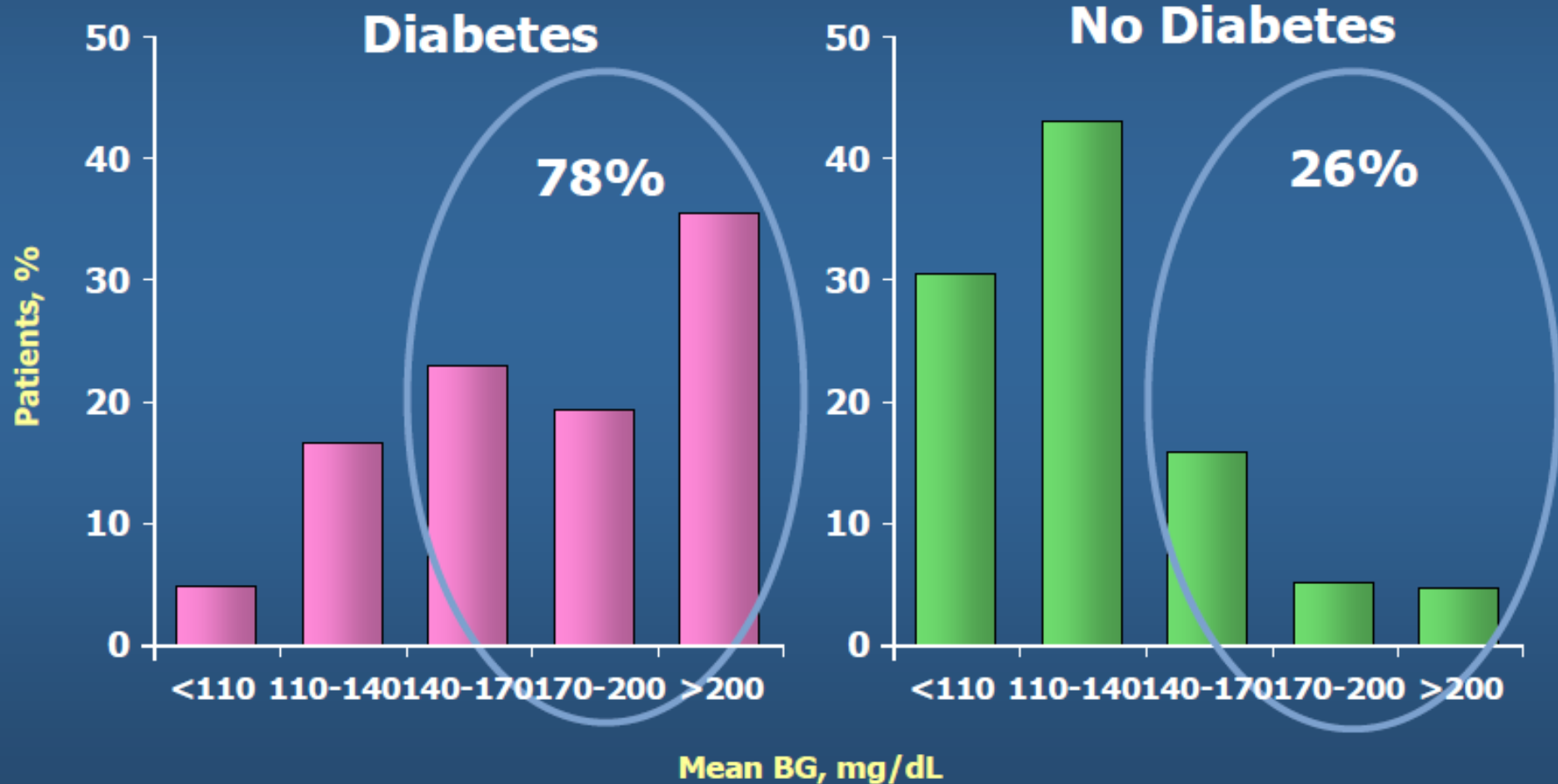
# Hiperglicemia (BG>180mg/dl) Prevalencia en 126 hospitales USA - 2007



# Hiperglicemia\*: Una comorbilidad común en pacientes medico-quirúrgicos en un hospital comunitario.

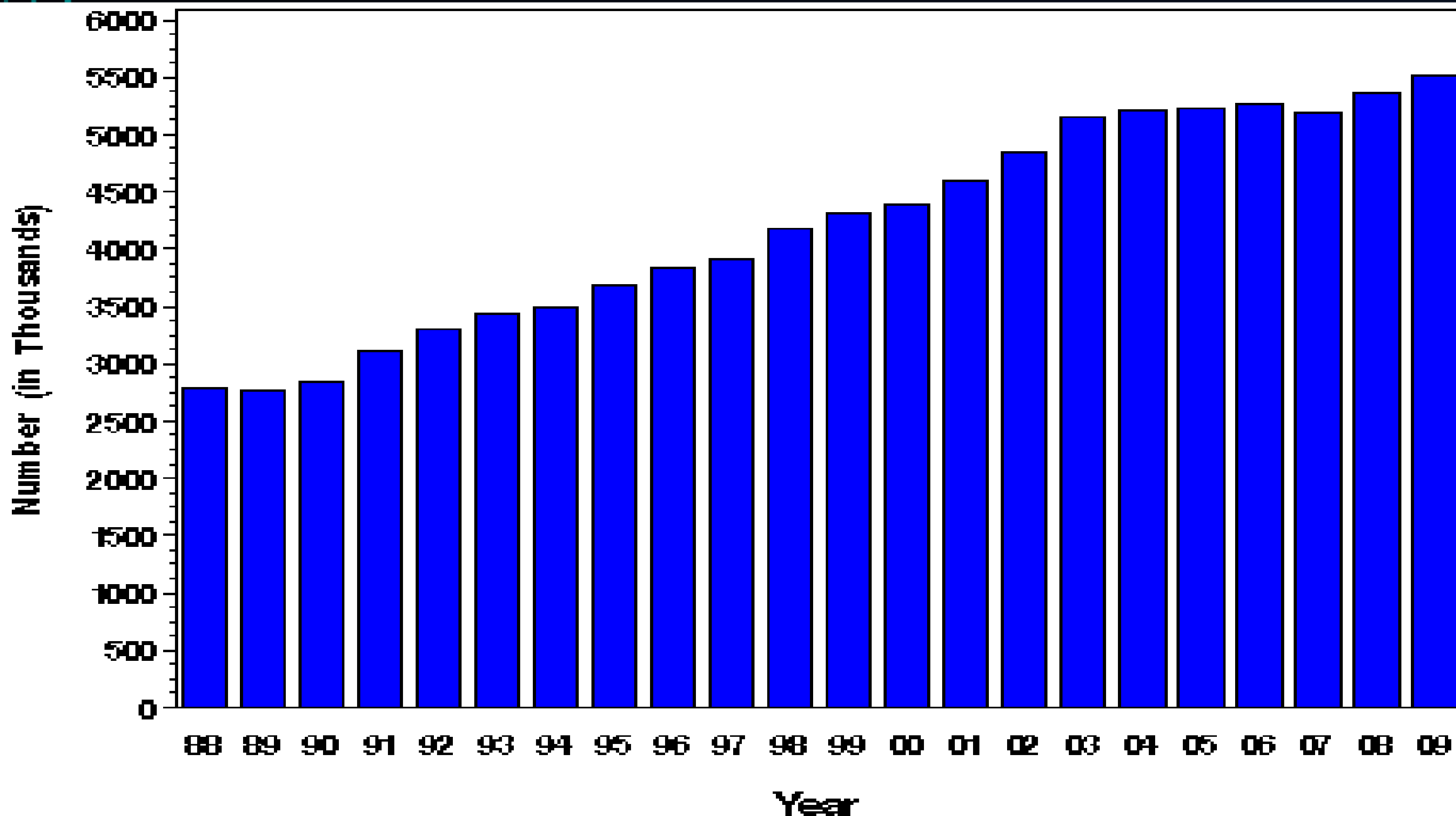


# Hiperglicemia es común en pacientes con y sin diabetes

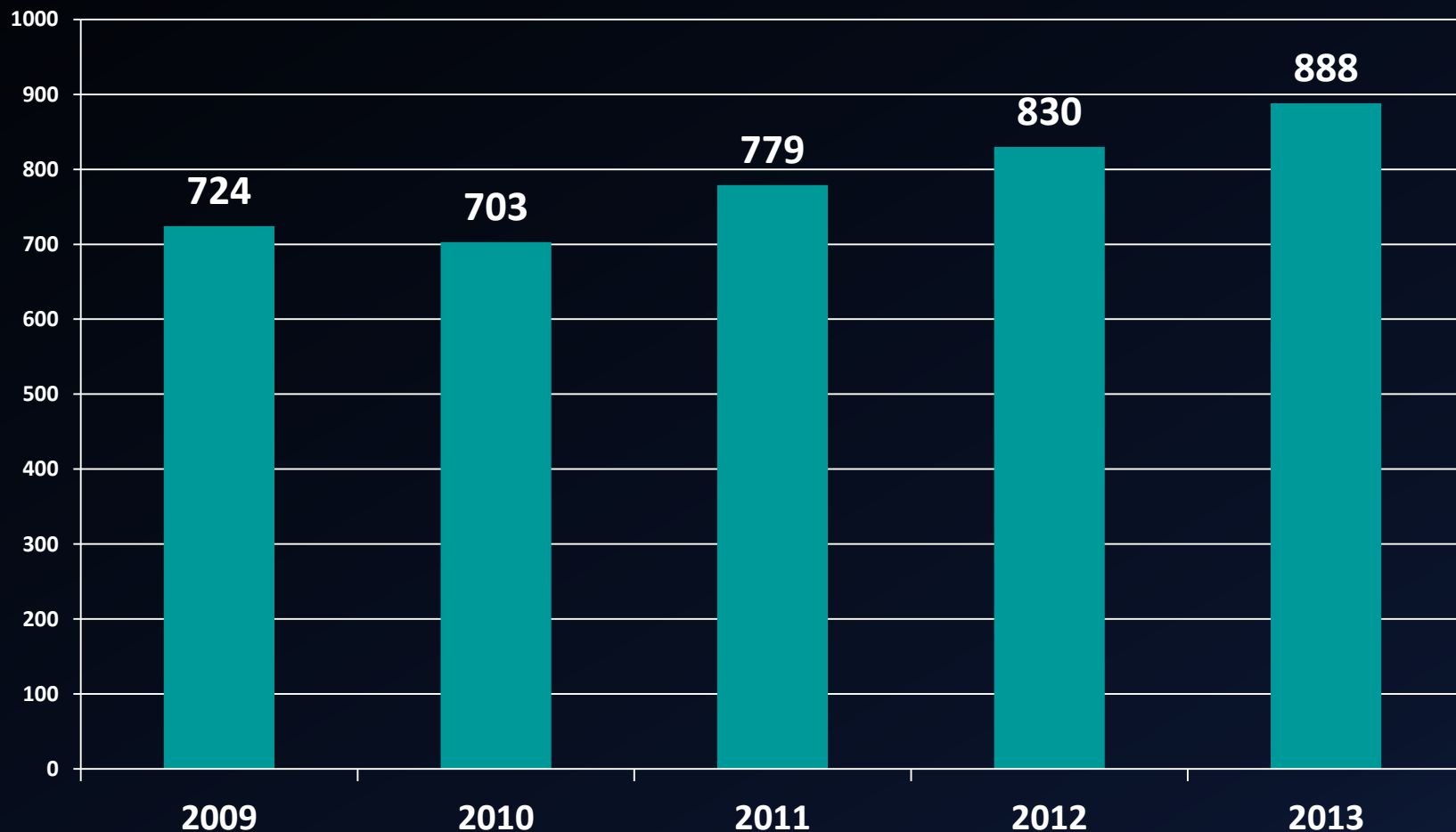


# Altas Hospitalarias con Diagnóstico de Diabetes

## EE.UU - 1988-2009

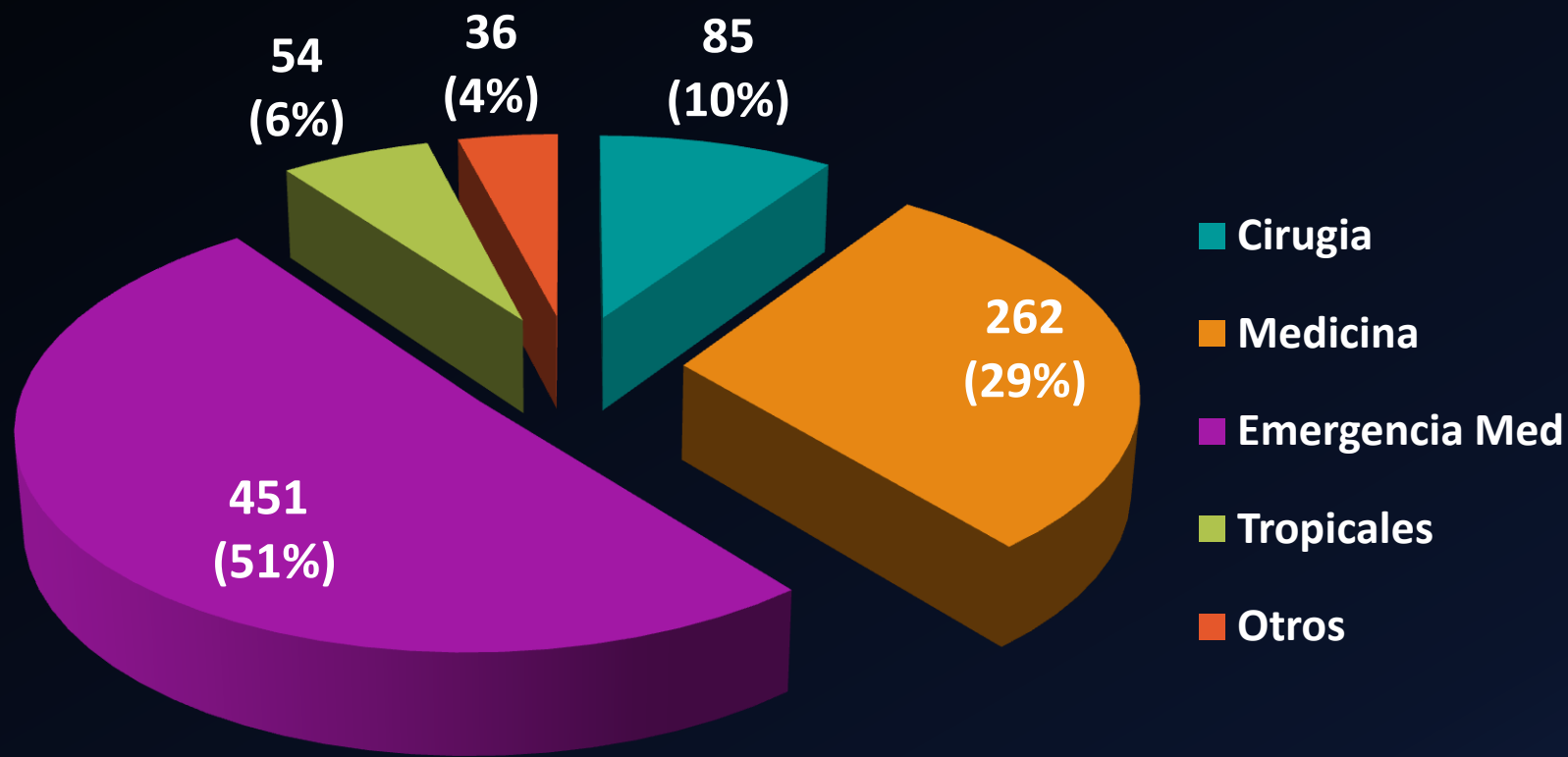


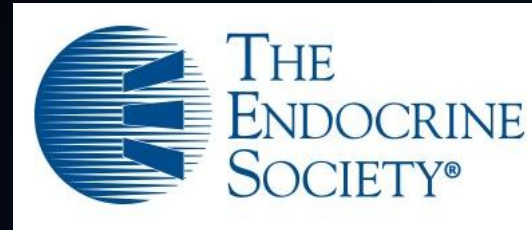
# PACIENTES DIABÉTICOS HOSPITALIZADOS 2009 – 2013 HNCH



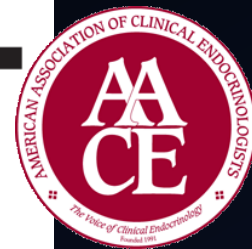


# PACIENTES DIABETICOS HOSPITALIZADOS AÑO 2013 POR SERVICIO – HNCH (N = 888)





# RECOMENDACIONES ACTUALES



# American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control



American Diabetes Association®

## Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Guillermo E. Umpierrez, Richard Hellman, Mary T. Korytkowski, Mikhail Kosiborod, Gregory A. Maynard, Victor M. Montori, Jane J. Seley, and Greet Van den Berghe



Clinical Practice Guidelines

## In-hospital Management of Diabetes

Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee



The initial draft of this chapter was prepared by Robyn Houlden MD, FRCPC, Sara Capes MD, FRCPC, Maureen Clement MD, CCFP, David Miller MD, FRCPC

# American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control



**PREGUNTA 3: ¿QUE OPCIONES TERAPEUTICAS ESTAN DISPONIBLES PARA LOGRAR UN CONTROL GLICEMICO OPTIMO, SEGURO Y EFECTIVO EN SITUACIONES CLINICAS ESPECIFICAS?**

**“En el escenario hospitalario, el tratamiento con insulina es preferido para lograr un control glicémico en la mayoría de situaciones clínicas ...**

**“Agentes de administración oral tienen un rol limitado en los pacientes hospitalizados”**

# American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control



## AGENTES NO INSULINA:

“Son inapropiados en la mayoría de pacientes hospitalizados. Mantener su uso puede ser apropiado en pacientes específicos quienes se espera que consuman alimentos a intervalos regulares. Se debe tener en cuenta con que el uso de metformina puede potencialmente desarrollar una contraindicación durante la hospitalización, tales como insuficiencia renal, inestabilidad hemodinámica o necesidad de imágenes radiológicas con contraste”.

“Terapias inyectables no insulínicas, como exenatide o pramlintide, tienen limitaciones similares que los medicamentos orales en pacientes hospitalizados”

- **4.2 TRANSICION DEL AMBULATORIO AL HOSPITAL:**
  - 4.2.1 “Nosotros recomendamos terapia con insulina como el método preferido para lograr un control glicémico en pacientes hospitalizados con hiperglicemia” (1/+++00)
  - 4.2.2 “Nosotros sugerimos la discontinuación de hipoglicemiantes orales e iniciación de terapia con insulina para la mayoría de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 al momento de la hospitalización por una enfermedad aguda” (2/+000)

# Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline



“El uso de terapia oral y otras terapias no insulínicas presenta retos únicos en el contexto de la hospitalización por que son frecuentes las contraindicaciones de su uso en muchos de los pacientes hospitalizados (sepsis, NPO, contrastes EV, enfermedad pancreática, falla renal, etc)”

“Pacientes seleccionados pueden ser candidatos para continuar la medicación oral previamente prescrita durante la hospitalización. Los pacientes que pueden continuar con el uso de esos agentes son lo que están clínicamente estables, que comen de manera regular y aquellos que no tengan contraindicaciones para el uso de esos agentes”

“Cada clase de los medicamentos orales disponibles poseen características que limitan la elección para su uso en pacientes hospitalizados”

## In-hospital Management of Diabetes

Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee

**“A la fecha, no hay estudios grandes que hayan investigado el uso de hipoglicemiantes orales y sus resultados en pacientes hospitalizados con Diabetes Mellitus”**

**“Hay con frecuencia contraindicaciones a corto y largo plazo para el uso de hipoglicemiantes orales en hospitalización: alimentación irregular, falla renal aguda o crónica, exposición a contraste endovenoso”**

**“Pacientes estables sin estas contraindicaciones pueden continuar con su medicación durante la hospitalización. Sin embargo, si alguna contraindicación se presenta o si el control glicémico es inadecuado, estos medicamentos deben ser discontinuados y el paciente debe iniciar el esquema basal bolos de insulina.”**



# EVIDENCIA EN CONTRA



# SULFONILUREAS

- Inhiben el canal de K-ATP (despolarización de la membrana, elevación del Ca) → activación de la célula.
  - Inhibe el preacondicionamiento isquémico.
  - Incrementa la dispersión de QT, incremento del QTc (riesgo de arritmias) vs. metformina
  - Disminución de la FE del VI e incremento del score de la motilidad mural post dipiridamol vs insulina.
- Más evidente con glibenclamida.
- Enf. CV es la causa más frecuente de hospitalización en estos pacientes...

# METFORMINA

**Table 1. Absolute Contraindications and Precautionary Conditions for Prescribing Metformin\***

<b>Absolute Contraindications</b>	<b>Precautionary Conditions</b>
Renal disease or renal dysfunction (specifically, serum creatinine concentration $\geq 1.5$ mg/mL [ $\geq 133$ $\mu$ mol/L] in males and $\geq 1.4$ mg/mL [ $\geq 124$ $\mu$ mol/L] in females)	Age $\geq 80$ y (unless measurement of creatinine clearance demonstrates that renal function is not reduced)
Congestive heart failure requiring pharmacological treatment	Clinical or laboratory evidence of hepatic disease
Acute or chronic metabolic acidosis	Concomitant cationic drug use
Metformin use should be discontinued at the time of a procedure requiring intravascular iodinated contrast material, for at least 48 h after the procedure, and until renal function is deemed normal	Presence of any condition associated with hypoxemia (eg, COPD and acute MI), dehydration, or sepsis
	Excessive alcohol intake
	After any surgery until patient's oral intake is resumed and renal function is deemed normal

# Evaluation of Prescribing Practices

## *Risk of Lactic Acidosis With Metformin Therapy*

263 Hospitalizaciones  
204 hospitalizados

**Table 3. Summary of the Absolute Contraindications and Precautionary Conditions Identified in Patients Taking Metformin**

<b>Variable</b>	<b>Patients, No. (%) (n = 204)</b>	<b>Admissions, No. (%) (n = 263)</b>
<b>≥1 Contraindication</b>	<b>64 (31)</b>	<b>71 (27)</b>
Elevated serum creatinine level	28 (14)	32 (12)
Congestive heart failure diagnosis	0	0
pH <7.35	19 (9)	19 (7)
Contrast dye	29 (14)	30 (11)
<b>≥1 Precautionary condition</b>	<b>101 (50)</b>	<b>129 (49)</b>
Age ≥80 y	21 (10)	27 (10)
Elevated aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase	11 (5)	12 (5)
Concurrent cationic drug use	74 (36)	97 (37)
Chronic obstructive pulmonary disease	21 (10)	36 (14)
<b>≥1 Contraindication or precautionary   condition</b>	<b>126 (62)</b>	<b>159 (60)</b>

# TIAZOLIDINEDIONAS

- Incrementa el volumen intravascular.
  - Potencialmente problemático en cambios hemodinámicos durante la hospitalización.
- Inicio de acción largo por su efecto en la transcripción nuclear.

# Otros efectos adversos de los hipoglicemiantes orales

**SU**

- Riesgo de hipoglicemia
- No titulable

**METFORMINA**

- Náuseas, vómitos, diarrea, disminución del apetito

**TZD**

- Riesgo de fracturas...



**EVIDENCIA A FAVOR?**

# **Safety and Efficacy of Sitagliptin Therapy for the Inpatient Management of General Medicine and Surgery Patients With Type 2 Diabetes**

A pilot, randomized, controlled study

- Estudio piloto, multicéntrico, prospectivo, abierto y randomizado.
- Diseño de no inferioridad basado en la hipótesis que la diferencia de la media de glicemia de los diferentes brazos de estudio será  $< 18\text{mg/dL}$
- Se randomizaron 1:1:1: sitagliptina (una vez al día), sitagliptina e insulina basal (glarguina) y esquema basal bolos (glarguina + lispro)



# **Safety and Efficacy of Sitagliptin Therapy for the Inpatient Management of General Medicine and Surgery Patients With Type 2 Diabetes**

A pilot, randomized, controlled study

## • INCLUSIÓN:

- Historia de DM2 > 3m.
- Glucosa entre 140 y 400mg/dL.
- 18 a 80 años.
- Cualquier combinación oral.
- Insulina  $\leq 0.4$ UI/kg a la admisión.

## • EXCLUSIÓN:

- Glicemia >400mg/dL
- Crisis hiperglicémicas
- Hiperglicemia sin historia de DM
- Admisión a UCI o cirugía cardiaca.
- Pancreatitis, enfermedad vesicular activa, corticoterapia, enfermedad hepática relevante, depuración <30mL/min, embarazo, enfermedades mentales

## **FALLA A TRATAMIENTO:**

Promedio de glicemia > 240mg/dL ó  
Dos medidas consecutivas > 240mg/dL  
(sita o sita+basal → basal bolos)

# **Safety and Efficacy of Sitagliptin Therapy for the Inpatient Management of General Medicine and Surgery Patients With Type 2 Diabetes**

A pilot, randomized, controlled study

## **OUTCOMES PRIMARIO:**

- Determinar las diferencias en el control glicémico mediante las medias de las concentraciones de glucosa entre los grupos de tratamiento.

## **OUTCOMES SEGUNDARIOS:**

- N° de glicemia en rango.
- N° de eventos hipoglicémicos (<70 ó <40mg/dL)
- N° de episodios de hiperglicemia (>200mg/dL) después del primer día de tratamiento.
- Dosis total de insulina.
- Tiempo de hospitalización.
- Complicaciones hospitalarias
- Diferencias entre control glicémico entre medicina y cirugía.

**Table 1—Clinical characteristics of study patients**

90 pac (35 QX y 55 Med) → 8 pac excluidos (UCI, insulina, corticoides)

Variable	Sitagliptin	Sitagliptin + glargine	Basal bolus	P value
Number of patients	27	29	26	
Sex				0.17
Female, n (%)	10 (47)	16 (55)	8 (31)	
Male, n (%)	17 (63)	13 (45)	18 (69)	
Age (years)	58.7 ± 11	57.6 ± 12	57.2 ± 10	0.88
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	33.0 ± 10	35.8 ± 12	31.2 ± 7	0.23
Body weight (kg)	96.4 ± 34	99.8 ± 34	95.7 ± 23	0.87
Duration diabetes (years)	8.7 ± 7	9.6 ± 14	8.2 ± 6	0.86
Admission service				0.56
Medicine, n (%)	15 (56)	20 (69)	15 (58)	
Surgery, n (%)	12 (44)	9 (31)	11 (42)	
Hospital LOS (days)	6.3 ± 3	6.9 ± 3	6.3 ± 3	0.78
Admission DM therapy, n (%)				0.66
Diet alone	5 (19)	2 (7)	3 (10)	
Oral agents	15 (58)	15 (56)	15 (52)	
Insulin alone	4 (15)	8 (30)	6 (21)	
Insulin + oral agents	2 (8)	2 (7)	5 (17)	

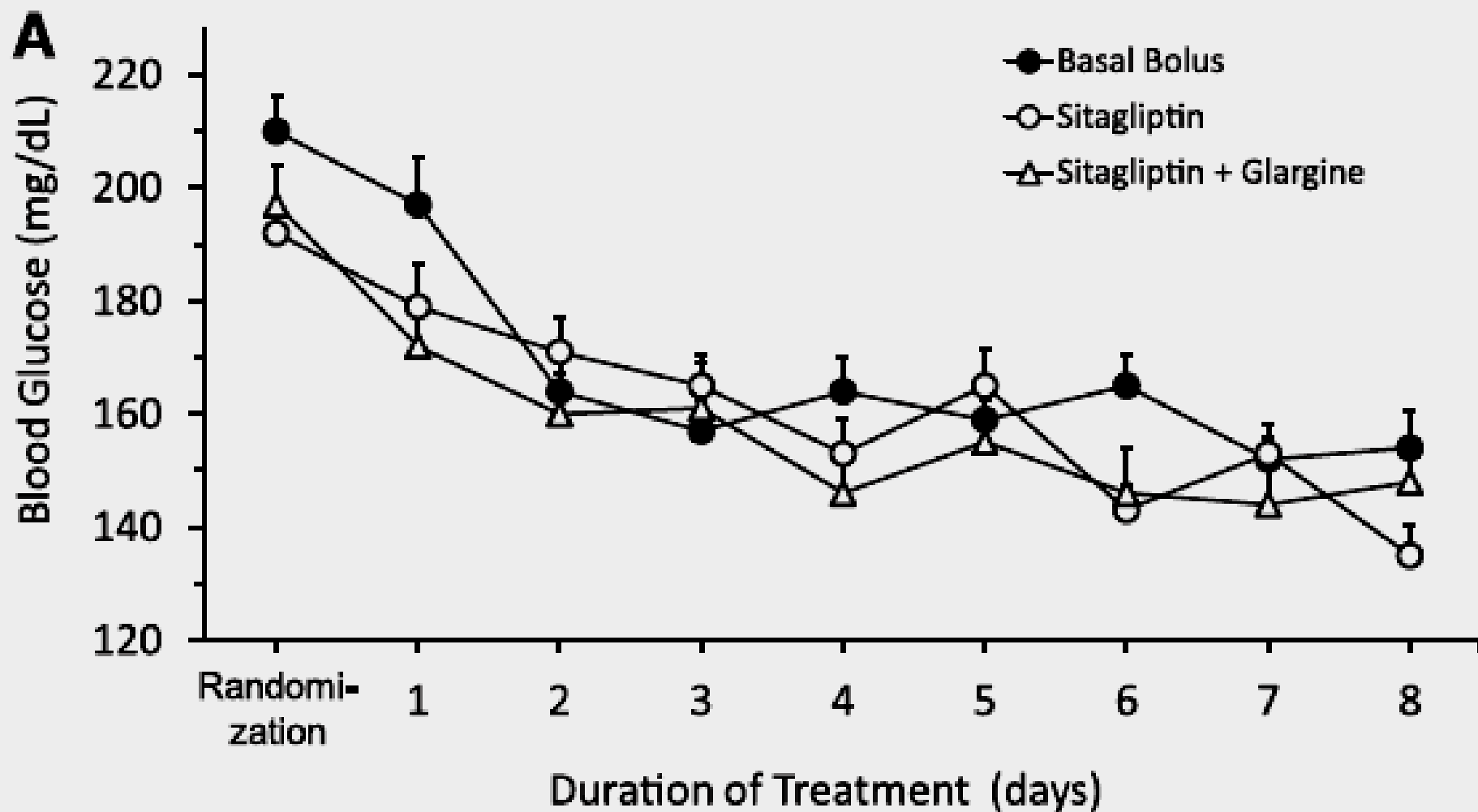
Data are mean ± SD.

**Table 2—Glycemic control, insulin therapy, and hypoglycemic events in patients treated with sitagliptin alone or in combination with basal insulin and basal bolus regimen**

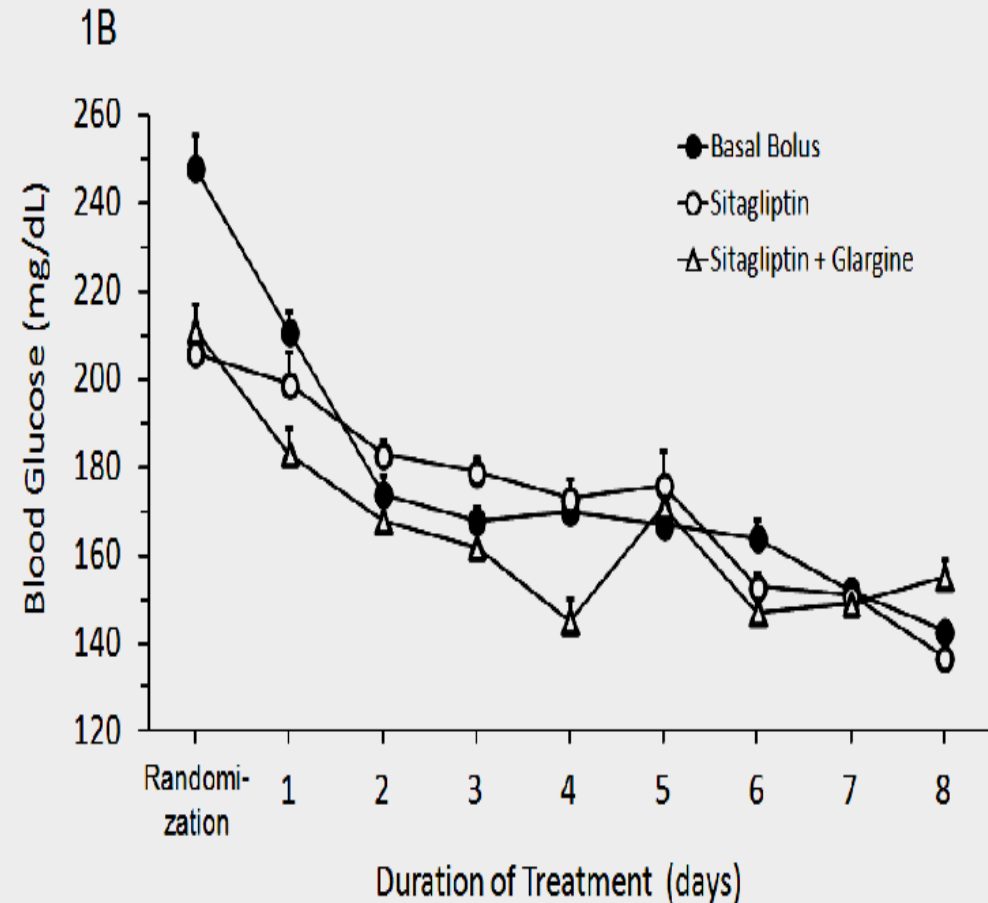
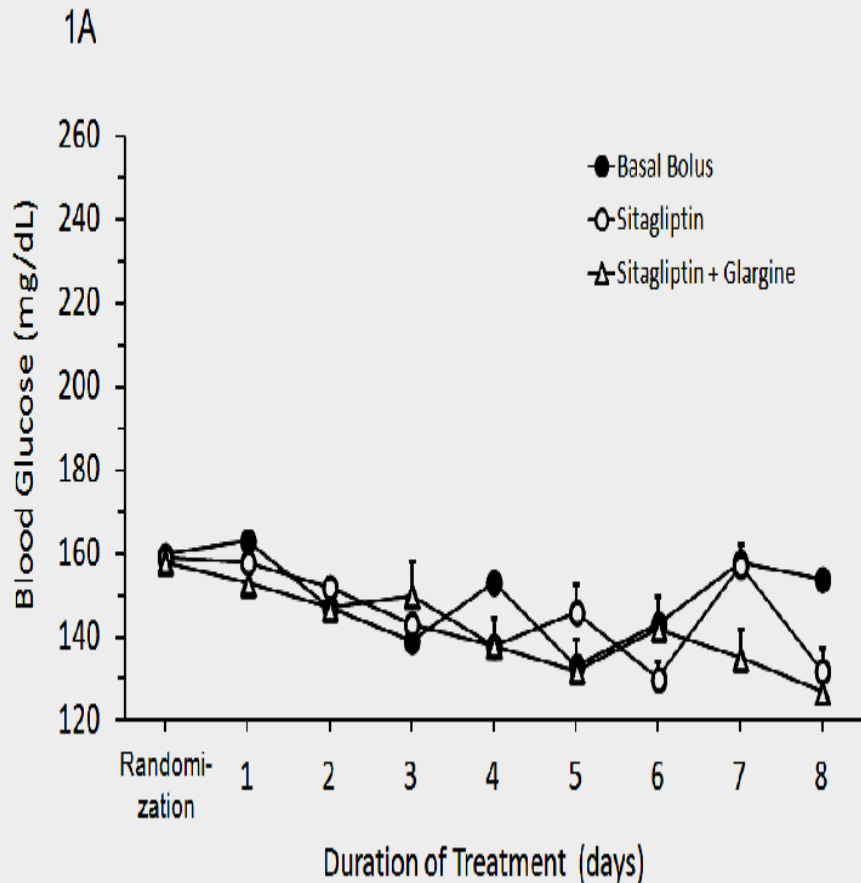
	Sitagliptin	Sitagliptin + glargine	Basal bolus	P value
<b>Glycemic control</b>				
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.8 ± 2.2	8.4 ± 2.1	8.4 ± 2.1	0.51
Admission BG (mg/dL)	209.4 ± 67	203.0 ± 48	224.9 ± 74	0.57
Randomization BG (mg/dL)	193 ± 44	197 ± 44	211 ± 56	0.36
BG, after 1st day of therapy	168.4 ± 35	154.2 ± 29	158.3 ± 31	0.23
<b>BG readings after 24 h of treatment</b>				
BG 70–140 mg/dL (%)	36 ± 30	43 ± 28	43 ± 26	0.53
BG 141–180 mg/dL (%)	30 ± 21	35 ± 25	23 ± 17	0.14
BG 181–240 mg/dL (%)	23 ± 23	17 ± 18	24 ± 18	0.40
BG >240 mg/dL (%)	12 ± 16	5 ± 10	8 ± 14	0.17
<b>Treatment failures†</b>				
Treatment failures, n (%)	3 (11)	3 (10)	2 (8)	>0.99
<b>Insulin/day</b>				
Total insulin (units/day)	11.5 ± 7	28.2 ± 12	39.8 ± 22	<0.001*
Total glargine insulin (units/day)	—	20.2 ± 9	17.4 ± 9	0.12
Total lispro insulin (units/day)	11.5 ± 7	7.9 ± 6	22.4 ± 15	<0.001*
<b>Hypoglycemic events</b>				
Patients <70 mg/dL, n (%)	1 (4)	2 (7)	2 (8)	0.86
BG readings <70 mg/dL (%)	0.1 ± 0.6	0.7 ± 2.9	0.9 ± 3.9	0.59
Patients <60 mg/dL, n (%)	0 (0)	2 (7)	0 (0)	NA
BG readings <60 mg/dL (%)	—	0.7 ± 2.9	—	0.20
Patients <40 mg/dL, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
BG readings <40 mg/dL (%)	—	—	—	—

Data are mean ± SD. \*P values represent comparisons among the three treatment groups. †Treatment failure was defined as having three or more consecutive BG readings >240 mg/dL or a mean daily BG ≥240 mg/dL after the 1st day of treatment.

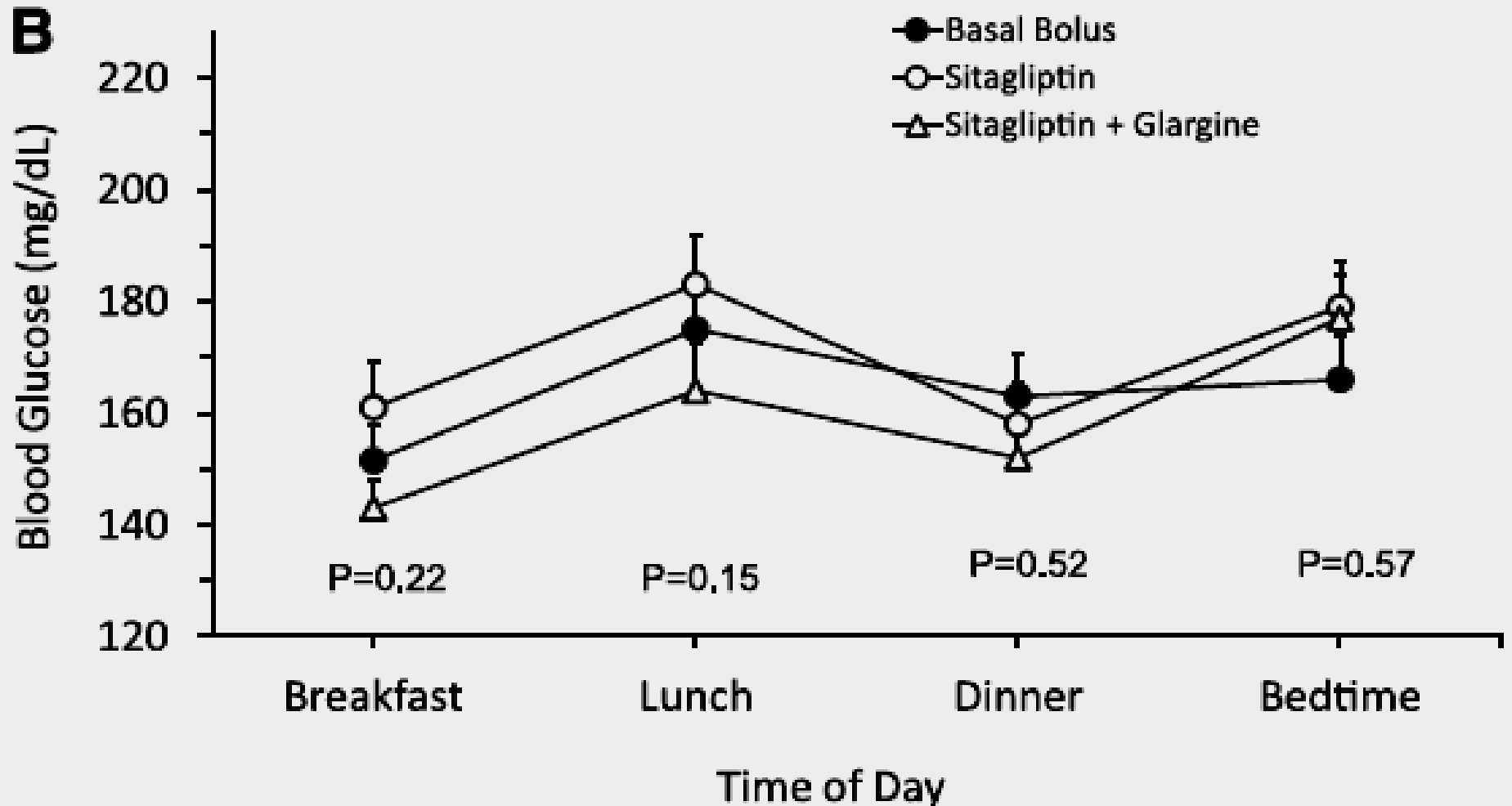
# Diferencias del control glicémico entre los grupos de tratamiento



# Diferencias del control glicémico entre los grupos de tratamiento según su glicemia a la admisión hospitalaria



# Glicemia media antes de las comidas durante la hospitalización en los diferentes grupos de tratamiento



# **Safety and Efficacy of Sitagliptin Therapy for the Inpatient Management of General Medicine and Surgery Patients With Type 2 Diabetes**

A pilot, randomized, controlled study

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO:**

- Pequeño número de pacientes.
- Exclusión de número importante de pacientes (admisión a UCI, enf hepática, insuf renal, hiperglicemia severa, dosis altas de insulina)
- Sin poder estadístico para determinar la diferencias de complicaciones durante la hospitalización en los tres grupos.



# **Safety and Efficacy of Sitagliptin Therapy for the Inpatient Management of General Medicine and Surgery Patients With Type 2 Diabetes**

A pilot, randomized, controlled study

## **CONCLUSIONES:**

**ESTOS RESULTADOS PRELIMINARES INDICAN QUE EL USO DE SITAGLIPTINA SOLA O ASOCIADA A INSULINA BASAL EN PACIENTES HOSPITALIZADOS TIENE SIMILARES RESULTADOS EN EL CONTROL GLICEMICO COMPARADO CON EL REGIMEN BASAL BOLOS.**

**ESTOS RESULTADOS INDICAN QUE LA SITAGLIPTINA SOLA O EN COMBINACION CON INSULINA BASAL ES UNA ALTERNATIVA EFECTIVA AL REGIMEN BASAL BOLOS EN SALA GENERAL DE MEDICINA Y CIRUGIA EN PACIENTES CON DM2**




**CONCLUSIONES.**

- La hiperglicemia es un fenómeno frecuente entre los pacientes hospitalizados.
- Hay un incremento de hospitalización en pacientes diabéticos debido al incremento de su incidencia.
- Mucho de los medicamentos orales tienen contraindicaciones durante la hospitalización.
- Se deben ampliar y/o mejorar el diseño de los estudios que intenten demostrar la seguridad de los fármacos orales en el ambiente hospitalario.

Me gusta  Pucallpa



El  de la selva del Perú

**GRACIAS POR SU ATENCIÓN**