



Cómo minimizar el riesgo de hipoglicemias?

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE

Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios
Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica,
Universidad de Costa Rica

EndoDrChen.com

Objetivos

- Clasificación de hipoglicemias
- Mecanismos de hipoglicemias
- Cuáles son las consecuencias?
- Cómo podemos prevenirlo?

EndoDrChen.com

Pregunta #1

- Cuando se le pregunta al paciente diabético qué es lo que más teme en relación a su enfermedad, cuál es la respuesta más frecuente?
 - Obesidad y amputaciones
 - Ceguera e hipoglicemias
 - Hiperglicemia e infartos
 - Hipoglicemias y disfunción eréctil

EndoDrChen.com Hitman GA. Diab Med.

Pregunta #2

- Cuál es el nivel umbral recomendado para definir hipoglicemia?
 - <80 mg/dl
 - <70 mg/dl
 - <60 mg/dl
 - <50 mg/dl
 - <45 mg/dl

EndoDrChen.com

Clasificación

- Hipoglícemia severa
- Hipoglícemia documentada sintomática
- Hipoglícemia asintomática
- Probable hipoglícemia sintomática
- Pseudohipoglícemia

EndoDrChen.com
Sequist ER. Diabetes Care. 2013. Online 15 abril.

Por qué se produce?

- Glucosa**
- Alteraciones:
- Menor aporte
 - Comidas, gastroenteritis, vómitos
 - Menor producción
 - Alcohol
 - Hepatopatía
 - Aumento de consumo
 - ejercicio



- Acción de insulina**
- Alteraciones:
- Fármacos
 - Mayor vida media
 - Insuficiencia renal

EndoDrChen.com Tenzer-Iglesias. J Fam Pract. 2012;61(10):S1

Factores de riesgo para hipoglicemias

- Edad mayor
- Disminución o retardo ingesta de alimentos
- Mayor duración de DM-2
- Episodio reciente de hipoglicemia
- Alteraciones cognitivas
- Mayor duración de tratamiento con insulina
- Hospitalización reciente
- Infección
- Ingesta de alcohol
- Disfunción renal

EndoDrChen.com Moghissi E. Endocr Pract. 2013;19(3):526

Guías hipoglicemia

- Nivel de alerta <70 mg/dl
 - No implica ingesta de CHO
 - Poner más cuidado, ajustar tratamiento, evitar ejercicio hasta que esté más alto
 - Definirlo como umbral en sensor
 - Todas las definiciones de hipoglicemia (severa, asintomática, etc) basado en este valor

EndoDrChen.com Seaquist ER. Diabetes Care. 2013. Online 15 abril.

Márgenes de error

- Glucómetros
 - Variación de lecutra \pm 20% si >75 mg/dl
 - Si <75 mg/dl \pm 15 mg/dl
 - Implicaciones importantes para ajuste de dosis en situaciones críticas que pueden contribuir a la alta tasa de hipoglicemias en los estudios en UCI
- Sensores
 - Entre 40-80 mg/dl: exactitud 60-73%
 - No recomendado para manejo intrahospitalario

EndoDrChen.com Seaquist ER. Diabetes Care. 2013. Online 15 abril.

Riesgos asociados

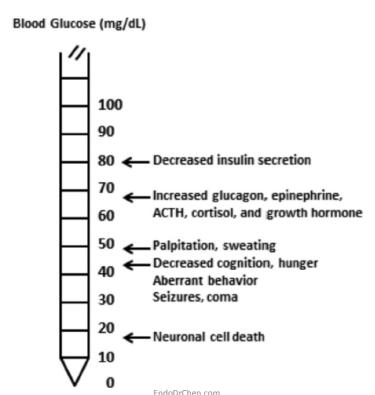
- 4-10% de las muertes en DM-1 están asociados a hipoglicemias
- En DM-2, los estudios cardiovasculares han mostrado la asociación de hipoglucemia severa con el riesgo subsecuente de mortalidad
- En asilos de ancianos, PROHIBIDO usar sliding scales y glibenclamida y sustituirlos por secretagogos de acción corta o agentes que no produzcan hipoglucemias

EndocrinChen.com
Sequist ER. Diabetes Care. 2013. Online 15 abril.

Otros

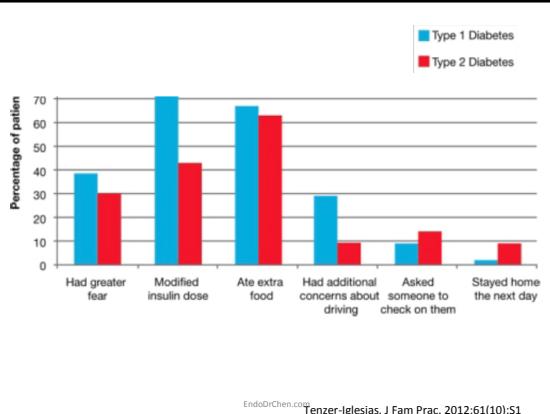
- Se hace una serie de recomendaciones sobre monitoreo para evitar hipoglucemias
- Educación para evitar hipoglucemias
- Uso de bombas de insulina que se apagan durante un período máximo de 2 horas cuando el sensor cae por debajo de cierto umbral
- Futuras investigaciones

EndocrinChen.com
Sequist ER. Diabetes Care. 2013. Online 15 abril.



QUÉ REPERCUSIONES TIENE LA HIPOGLICEMIA?

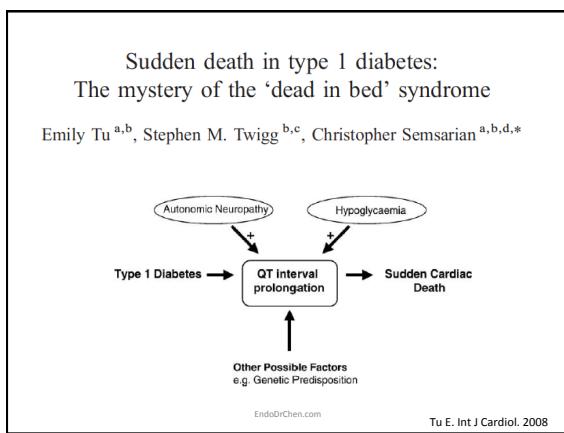
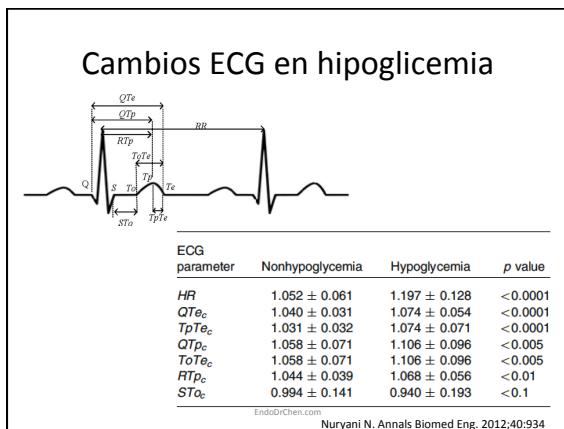
EndoDrChen.com



Otras consecuencias

- Ansiedad
- Depresión
- Uso de recursos de salud
- Costo
- Pobre adherencia a tratamiento
- Accidente automonitriz
- Fracturas

EndoDrChen.com
Moghissi E. Endocr Pract. 2013;19(3):526

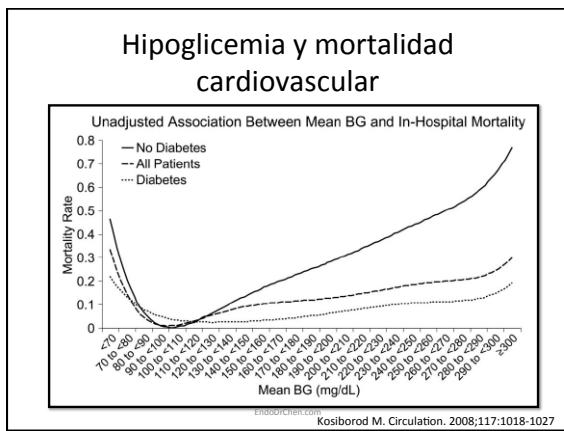


Hipoglucemia e isquemia miocárdica

	Total episodes	Episodes with chest pain/angina	Episodes with ECG abnormalities
Hipoglucemia	54	10*	6*
Symptomatic	26	10*	4*
Asymptomatic	28	—	2
Normoglycemia without rapid changes	N/A	0	0
Hyperglycemia	59	1	0
Rapid changes in glucose (>100 mg · dl ⁻¹ · h ⁻¹)	50	9*	2

*P < 0.01 vs. episodes during hyperglycemia and normoglycemia.

EndoDrChen.com
Desouza C. Diabetes Care. 2003;26:1485



Predictors of first primary outcome with treatment				
Variable	Hazard Ratio	HR Lower CL	HR Upper CL	p-value
Prior Event	3.003	2.471	3.648	<.0001
Age	1.333	1.191	1.492	<.0001
Duration	1.019	1.007	1.030	0.0014
HDL*	0.823	0.750	0.903	<.0001
HbA1c*	1.095	1.033	1.161	0.0024
Hypoglycemia*	2.062	1.132	3.756	0.0180

*Time dependent covariates
EndoDrChen.com

Edinburgh Type 2 Diabetes Study

- Cohorte poblacional de hombres y mujeres entre 60 y 75 años en Lothian, Escocia
- Basado en el Registro de Diabetes de Lothian con más de 20000 pacientes seguidos de forma prospectiva

EndoDrChen.com

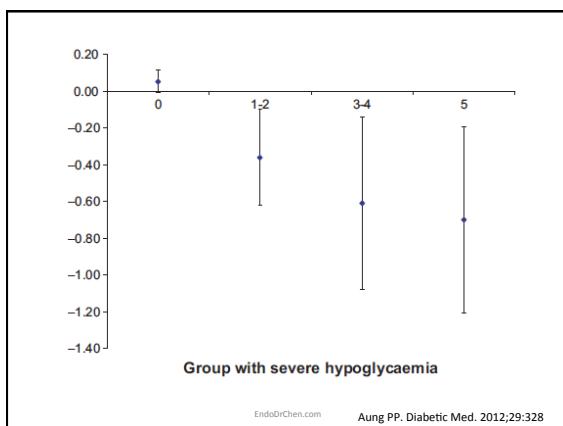
Aung PP. Diabetic Med. 2012;29:328

	Edinburgh Type 2 Diabetes Study population (maximum n = 10662)	No severe hypoglycaemia (maximum n = 930)	One or more episode of severe hypoglycaemia (maximum n = 113)	P-value (severe hypoglycaemia vs. no severe hypoglycaemia)
Age (years)	67.9 (4.2)	67.9 (4.2)	67.9 (4.4)	0.98
Sex (% female)	547 (51%)	491 (53%)	47 (42%)	0.02
Education (highest level attained):				0.67
University/college	171 (16%)	153 (16%)	15 (13%)	
Professional qualification	307 (29%)	266 (29%)	34 (30%)	
Primary/secondary school	588 (55%)	511 (55%)	64 (57%)	
Duration of diabetes† (years)	8.1 (6.5)	7.6 (6.1)	11.8 (8.2)	< 0.001
Current treatment?				< 0.001
Insulin ± tablets	186 (17%)	131 (14%)	51 (45%)	
Sulphonylureas ± other tablets	268 (25%)	234 (25%)	32 (25%)	
Metformin tablets	411 (39%)	377 (41%)	22 (20%)	
Diet alone	201 (19%)	188 (20%)	7 (6%)	
Plasma tHbA _{1c} * (mmol/mol)	56 (10)	56 (9)	61 (11)	< 0.001
Plasma tHbA _{1c} * (%)	7.3 (0.9)	7.3 (0.8)	7.7 (1.0)	< 0.001

EndoDrChen.com
Aung PP. Diabetic Med. 2012;29:328

Vascular disease				
Myocardial infarction	150 (14%)	120 (13%)	27 (24%)	0.002
Angina	298 (28%)	238 (26%)	50 (44%)	< 0.001
Stroke	62 (6%)	50 (5%)	11 (10%)	0.06
Transient ischaemic attack	31 (3%)	24 (3%)	6 (5%)	0.12
Retinopathy	339 (32%)	279 (30%)	54 (49%)	< 0.001

EndoDrChen.com Aung PP. Diabetic Med. 2012;29:328



Áreas afectadas

- Habilidad general
- Función ejecutiva
- Velocidad procesamiento
- Flexibilidad mental
- Memoria de trabajo
- Mayor puntaje en ansiedad y depresión

EndoDrChen.com Aung PP. Diabetic Med. 2012;29:328

Caso #1

- Paciente femenina de 37 años, DM-1, transplantada renal hace 5 años
- Tiene hba1c actual en 6.0% y creatinina en 1.3 mg/dl
- En repetidas ocasiones tiene glicemias hasta 50-60 mg/dl sin síntomas
- Ha tenido varios episodios convulsivos y un accidente de tránsito con glicemias menores a 40 mg/dl

EndoDrChen.com

PÉRDIDA DE SENSIBILIDAD A LA HIPOGLICEMIA

EndoDrChen.com

Hypoglycemia unawareness

- Fenómeno donde personas con DM no experimenta los síntomas de hipoglucemia
- Llamado neuropatía autonómica asociado a hipoglucemia
- Alteración en respuesta contrarreguladora a hipoglucemia
- Aumenta 6x riesgo de hipoglucemia severa

EndoDrChen.com

Rogers HA. Diab Med. 2012;29:321

Pérdida de sensibilidad a hipoglicemia

- Tratamiento
 - Metas de control más altas
 - Evitar hipoglicemias durante un tiempo
- Efectivo sólo como en 50% de casos

EndoDrChen.com

Rogers HA. Diab Med. 2012;29:321

Por qué no lo comentan?

- Por la percepción de cómo lo van a tomar los demás
- No lo comentan con profesionales de salud porque sienten que no tienen nada más que hacer
- No lo quiero comentar con los compañeros de trabajo porque pueden sentir que no puedo hacer mi trabajo
- No lo comento con mis padres porque piensan que no estoy haciendo caso

EndoDrChen.com

Rogers HA. Diab Med. 2012;29:321

“Querer ser normal”

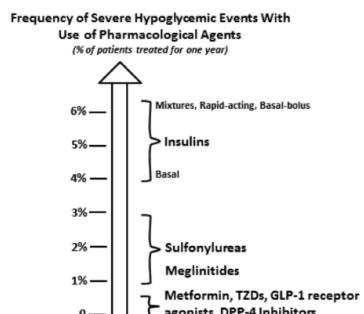
- Necesitan proteger su identidad
- “no quiero ser diferente”
- “prefiero no tener síntomas porque en la clase lo perciben”
- Hay ciertos estigmas asociados a la hipoglicemia
- Me perciben como borracho, drogadicto o indigente por la hipoglicemia
- “quiero ser tratado como adulto y no como paciente”

EndoDrChen.com

Rogers HA. Diab Med. 2012;29:321

TERAPIAS ACTUALES E HIPOGLICEMIAS

EndoDrChen.com



EndoDrChen.com

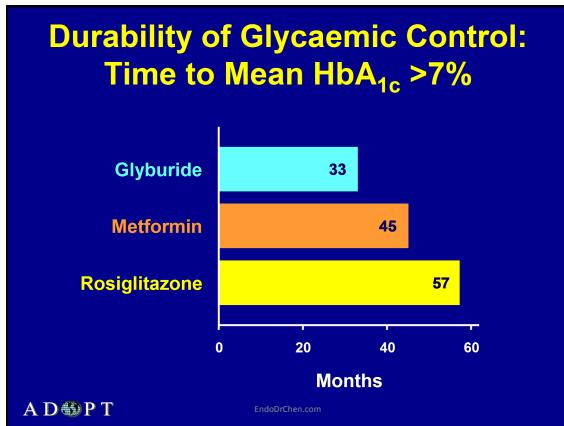
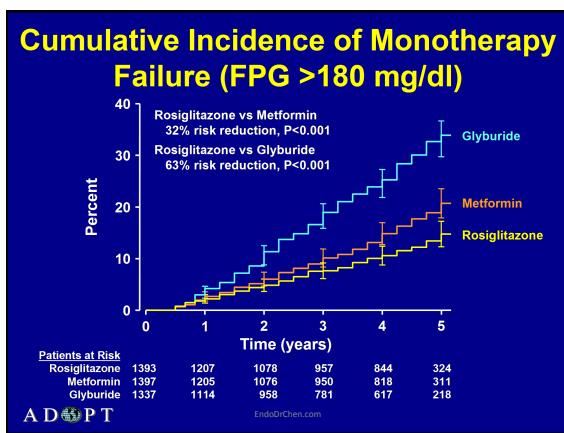
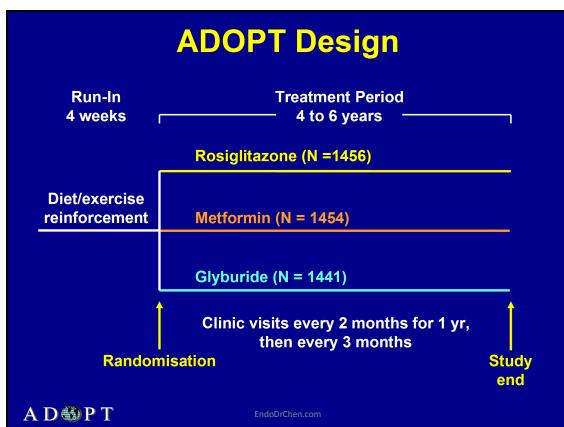
Dose Titration

	Initial	Maximal
Rosiglitazone	4 mg od	4 mg bid
Metformin	500 mg od	1 g bid
Glyburide	2.5 mg od	7.5 mg bid

Double-masked over-encapsulated drugs

ADAPT

EndoDrChen.com



Other Adverse Events			
	Rosiglitazone (N = 1456)	Metformin (N = 1454)	Glyburide (N = 1441)
Gastrointestinal, n (%)	335 (23%)	557 (38%)	316 (22%)
Weight gain, n (%)	100 (7%)	18 (1%)	47 (3%)
Hypoglycaemia, n (%)	142 (10%)	168 (12%)	557 (39%)
Oedema, n (%)	205 (14%)	104 (7%)	123 (9%)

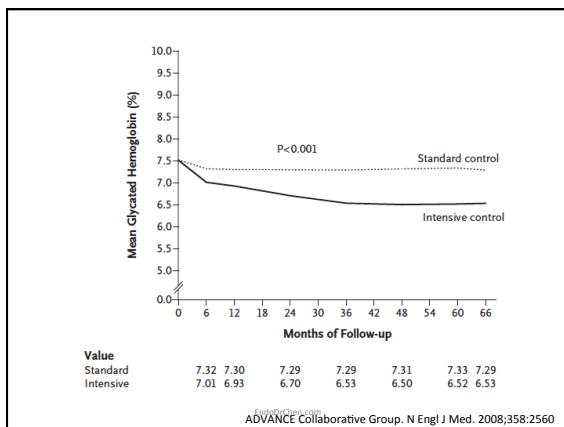
P<0.05 vs. rosiglitazone

EndoOrChen.com

ADVANCE				
Characteristic	Baseline		End of Follow-up	
	Intensive Control (N=5571)	Standard Control (N=5569)	Intensive Control (N=4828)	Standard Control (N=4741)
Glucose-lowering drug				
Glipizide (modified release) — no. (%)	422 (7.6)	443 (8.0)	4209 (90.5)	80 (1.6)
Other sulfonylurea — no. (%)	3578 (64.2)	3513 (63.1)	85 (1.9)	2506 (57.1)
Metformin — no. (%)	3397 (61.0)	3355 (60.2)	3455 (73.8)	3057 (67.0)
Thiazolidinedione — no. (%)	201 (3.6)	206 (3.7)	788 (16.8)	495 (10.9)
Acarbose — no. (%)	512 (9.2)	448 (8.0)	891 (19.1)	576 (12.6)
Gliniide — no. (%)	103 (1.8)	84 (1.5)	58 (1.2)	127 (2.8)
Any oral hypoglycemic drug — no. (%)	5084 (91.3)	5045 (90.6)	4525 (91.7)	4001 (84.4)
Insulin — no. (%)	82 (1.5)	77 (1.4)	1953 (40.5)	1142 (24.1)
None — no. (%)	487 (8.7)	524 (9.4)	42 (1.5)	220 (6.4)
Other drugs				
Aspirin — no. (%)	2460 (44.2)	2435 (43.7)	2665 (57.0)	2503 (54.9)
Other antiplatelet agent — no. (%)	271 (4.9)	235 (4.2)	333 (7.1)	284 (6.2)
Statins — no. (%)	1554 (27.9)	1592 (28.6)	2131 (45.6)	2174 (47.7)
Other lipid-modifying drug — no. (%)	501 (9.0)	435 (7.8)	326 (7.0)	317 (7.0)
Any blood-pressure-lowering drug — no. (%)	4183 (75.1)	4182 (75.1)	4291 (88.9)	4190 (88.4)

EndoOrChen.com

ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med. 2008;358:2560

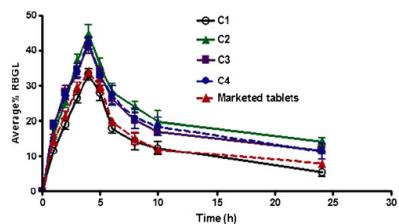


Riesgo de hipoglicemias

- 2.7% en grupo intensivo vs 1.5% en grupo convencional
- RR 1.86 (IC 1.42-2.40)
- Hipoglicemias severas 0.7 eventos/1000 pacientes año vs 0.4

ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med. 2008;358:2560

Efecto hipoglicemiante

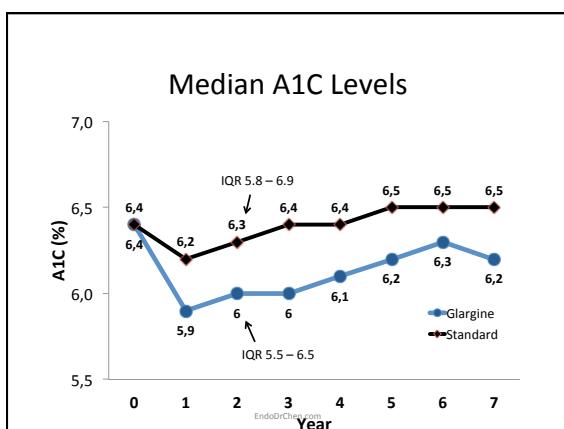
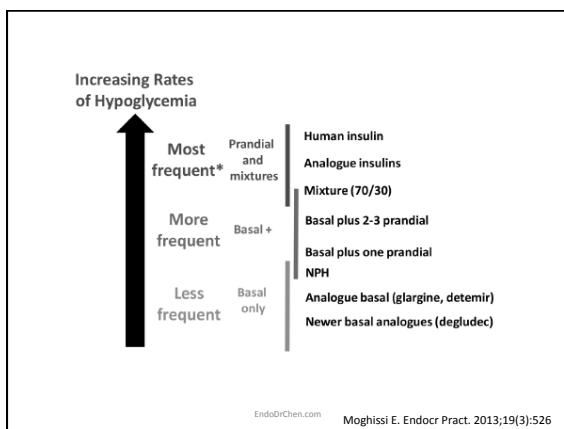


EndoDrChen.com
Mohamed EA. AAPS PharmSciTech. 2012;13:1013

Caso #2

- Masculino de 17 años, DM-1
- Viene a cita control y tiene HbA1c en 8.5%
- Perfil de glicemias muestra
 - 6 AM 172 mg/dl
 - 9 AM 69 mg/dl
 - 12 md 166 mg/dl
 - 3 PM 115 mg/dl
 - 6 PM 132 mg/dl
 - 10 PM 89 mg/dl
- Tratamiento actual: insulina simple 14-14-14 y NPH 16

EndoDrChen.com



Hypoglycemia & Weight (6 - 7 years)					
	Glargine (N=6264)		Standard (N=6273)		P
	%	/100py	%	/100py	
Any Non-severe					
1 or more episodes	57	17	25	5	<0.001
Severe					
1 or more episodes	6	1.0	2	0.3	<0.001
Weight Change Since Randomized	Glargine		Standard		P
	1.6 kg (3.5 lbs)		-0.5 kg (1 lb)		<0.001

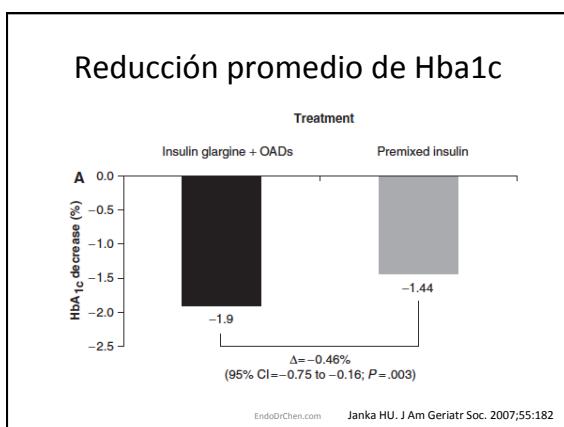
EndoDrChen.com

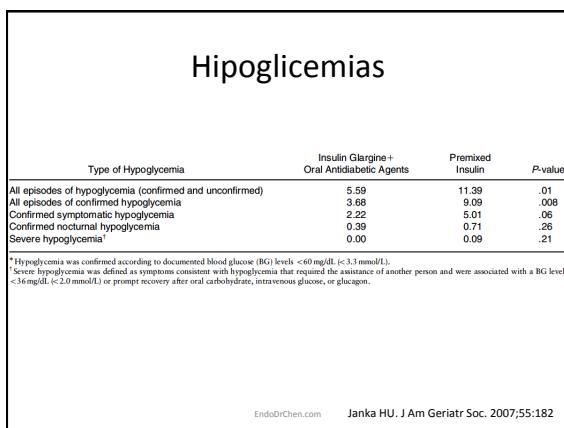
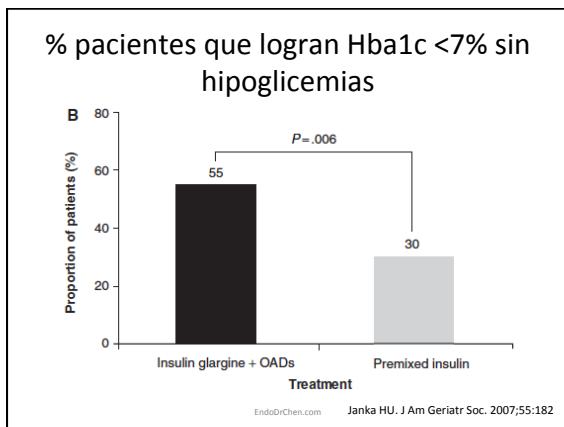
Glargin + ADO vs premezcla

Characteristic	Insulin Glargin Plus OAD	Premixed Insulin
Patients, n	67	63
Male/female, %	64/36	48/52
Age, mean ± SD	69.3 ± 2.8	69.6 ± 4.1
White, n, mean ± SD	58.5 ± 15.8	80.5 ± 13.0
Body mass index, kg/m ² , mean ± SD (range 18–25 kg/m ²)	28.9 ± 3.4	28.9 ± 3.3
Duration of diabetes mellitus, years, mean ± SD	12.1 ± 6.7	11.1 ± 7.6
Duration of OAD treatment, years, mean ± SD	8.9 ± 5.9	6.9 ± 5.2
C-peptide, ng/mL, mean ± SD	3.5 ± 2.0	3.8 ± 2.7
Hemoglobin A _{1c} , %, mean ± SD (4.0–6.0%)	8.84 ± 1.06	8.89 ± 0.91
Fasting blood glucose, mean ± SD (mg/dL, range ≤100)	165 ± 33	171 ± 39
mmol/L (range ≤5.6)	9.2 ± 1.8	9.5 ± 2.2

SD = standard deviation; OAD = oral antidiabetic agent (sulfonylureas plus metformin).

EndoDrChen.com Janka HU. J Am Geriatr Soc. 2007;55:182

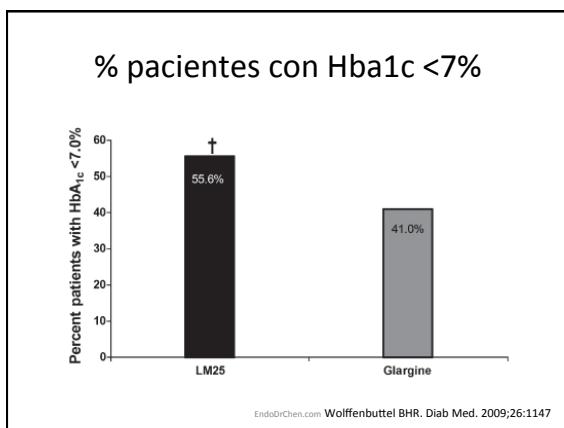
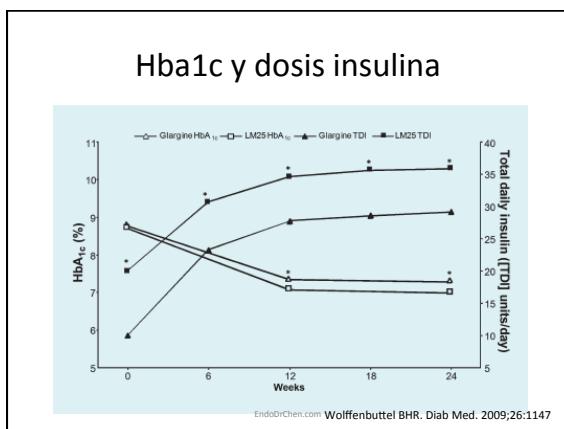




Subestudio - DURABLE

	LM25 n = 258	Glargin n = 222	P-value
Age (years)	69.4 ± 3.9	69.9 ± 3.9	0.153
Sex (male/female)	135/103	133/89	0.914
Race/ethnicity, n (%)			
Caucasian	204 (79.1%)	179 (80.6%)	0.671
Asian	15 (5.8%)	18 (8.1%)	0.322
Hispanic	17 (6.6%)	14 (6.3%)	0.900
Black/African descent	16 (6.2%)	9 (4.1%)	0.291
Other	6 (2.3%)	2 (0.9%)	0.224
Weight (kg)	86.8 ± 18.4	84.8 ± 18.2	0.821
BMI (kg/m ²)	31.0 ± 5.4	30.4 ± 5.6	0.542
Diabetes duration (years)	12.9 ± 7.6	11.3 ± 6.6	0.014
HbA _{1c} (%)	8.7 ± 1.2	8.8 ± 1.1	0.612
FPG (mmol/l)	9.8 ± 2.9	10.2 ± 2.7	0.371
Concomitant oral glucose-lowering agents, n (%)			
MET/SU/TZD	58 (22.5%)	35 (15.8%)	0.071
SU/TZD	18 (7.0%)	29 (13.1%)	0.023
SU/MET	168 (65.1%)	148 (66.7%)	0.602
MET/TZD	12 (4.7%)	6 (2.7%)	0.272

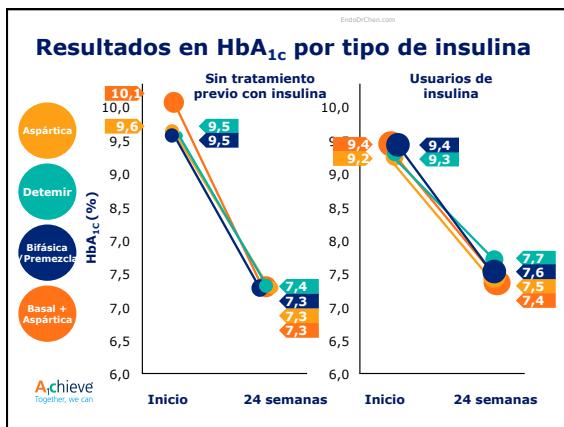
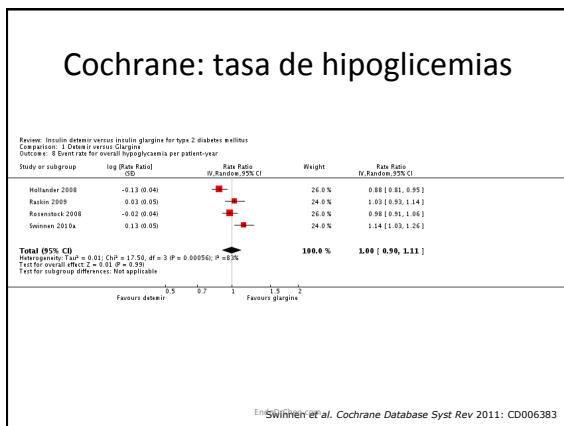
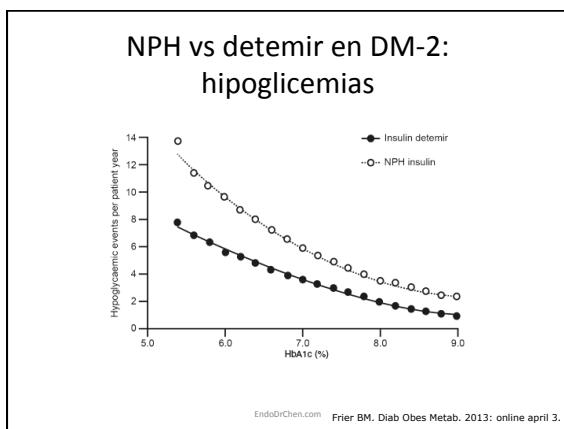
EndoDrChen.com Wolffenthal BMR. Diab Med. 2009;26:1147

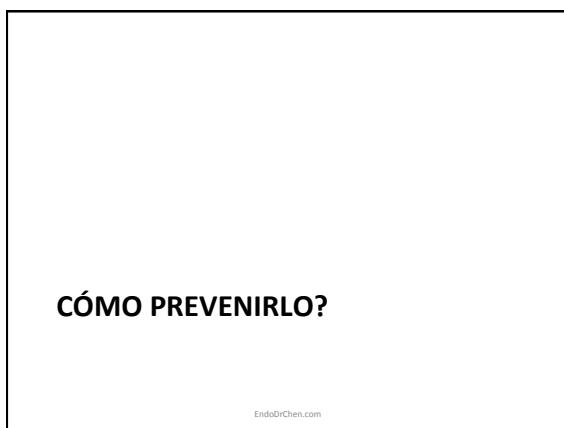
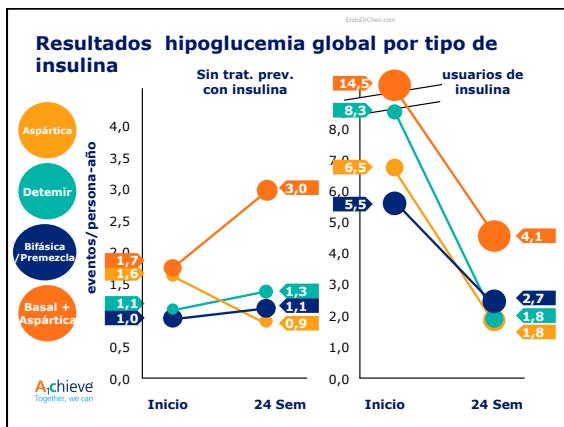


Hipoglicemia

	LM25	Glargine	P-value
Hypoglycaemia incidence [number of patients (%)]			
Overall	154 (68.8%)	132 (64.4%)	0.376
Documented symptomatic (PG ≤ 3.9 mmol/l)	137 (54.2%)	82 (37.1%)	< 0.001
Documented asymptomatic (PG ≤ 3.9 mmol/l)	92 (36.4%)	81 (36.7%)	0.939
Severe†	120 (47.4%)	97 (43.9%)	0.636
Severe‡	11 (4.3%)	2 (0.9%)	0.018
Hypoglycaemia rate [episodes/patient/year]			
Overall			
Median (interquartile range)	26.1 (0.0–60.9)	12.6 (0.0–42.5)	0.037
Observed mean	40.8	31.1	
Documented symptomatic (PG ≤ 3.9 mmol/l)			
Median (interquartile range)	8.7 (0.0–37.8)	0.0 (0.0–15.2)	0.047
Observed mean	25.7	17.5	
Documented asymptomatic (PG ≤ 3.9 mmol/l)			
Median (interquartile range)	0.0 (0.0–15.2)	0.0 (0.0–13.0)	0.337
Observed mean	12.0	10.3	
Nocturnal			
Median (interquartile range)	0.0 (0.0–21.9)	0.0 (0.0–22.4)	0.141
Observed mean	14.1	17.4	
Severe†			
Median (interquartile range)	0.0 (0.0–0.0)	0.0 (0.0–0.0)	0.124
Observed mean	0.29	0.02	

EndoDrChen.com Wolffendebutel BHR. Diab Med. 2009;26:1147





Prevención

- Establecer metas individualizadas de tratamiento
- Educación sobre hipoglucemia
 - Cómo medir?
 - Cómo tratar?
 - Cuánta glucosa ingerir?
 - Qué fue lo que falló que llevó a la hipoglucemia?
 - 50% de hipoglucemias severas en ACCORD fue por brincarse o retraso en la comida

EndoDrChen.com

Moghissi E. Endocr Pract. 2013;19(3):526

Elementos fundamentales

- Metas de control
- Educación sobre hipoglicemias
- Uso de automonitoreo
- Tener alto índice de sospecha
- Uso de agentes farmacológicos con bajo riesgo de hipoglicemia

EndoDrChen.com
Moghissi E. Endocr Pract. 2013;19(3):526

Educación

- Paciente entienda, esté de acuerdo y se adhiera a los cambios propuestos de estilos de vida y medicamentos
- Signos y síntomas de hipoglicemia
 - No todos los síntomas se van a presentar durante el episodio
 - Educación hacia la familia
- No automedicarse ni usar suplementos sin consultar con personal de salud

EndoDrChen.com
Tenzer-Iglesias. J Fam Pract. 2012;61(10):S1

Educación

- Plan de automonitoreo
- Plan de acción basado en resultados de automonitoreo
 - Cuándo tratar
 - Cuándo llamar al 911
 - Cuándo acudir al servicio de emergencias

EndoDrChen.com
Tenzer-Iglesias. J Fam Pract. 2012;61(10):S1

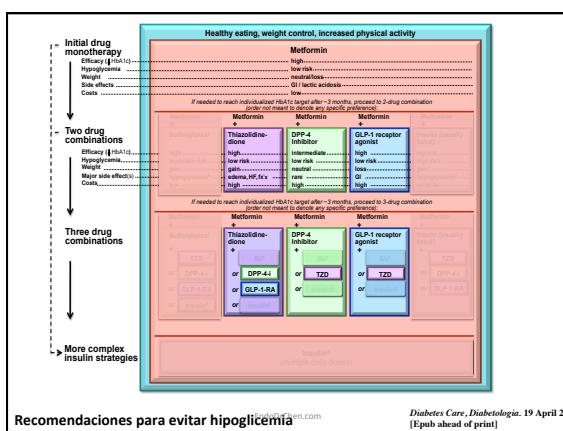
Cuidados

- En quiénes hay que tener mayor precaución?
 - Adultos mayores
 - Pérdida de sensibilidad a la hipoglucemía
 - Niños menores a 5 años

EndoDrChen.com

Patient characteristics/ health status	Rationale	Reasonable A1C goal (A lower goal may be set for an individual if achievable without recurrent or severe hypoglycemia or undue treatment burden)					Lipids
		Fasting or preprandial glucose (mg/dL)	Bedtime glucose (mg/dL) (mmol/L)	Blood pressure (mmHg)			
Healthy (Few coexisting chronic illnesses, mild cognitive and functional status)	Longer remaining life expectancy	<7.5%	90–130	90–150	<140/80	Statin unless contraindicated or not tolerated	
Complex/intermediate (Multiple coexisting chronic illnesses* or 2+ instrumental ADL impairments or mild to moderate cognitive impairment)	Intermediate remaining life expectancy, high treatment burden, hypoglycemia vulnerability, fall risk	<8.0%	90–150	100–180	<140/80	Statin unless contraindicated or not tolerated	
Very complex/poor health (Long-term care or end-stage chronic illnesses** or moderate to severe cognitive impairment or 2+ ADL dependencies)	Limited remaining life expectancy makes benefit uncertain	<8.5%†	100–180	110–200	<150/90	Consider likelihood of benefit with statin (secondary prevention more so than primary)	

EndoDrChen.com



Conclusiones

- Hipoglucemia es una de las complicaciones serias de la diabetes
- Balance para el paciente entre el riesgo a largo plazo vs sentirse mal en el momento
- No todas las terapias tienen el mismo riesgo de hipoglucemias
- Educación tanto para paciente como los familiares con el fin de evitar hipoglucemias

EndoDrChen.com

Preguntas...

chenku2409@gmail.com
EndoDrChen.com

EndoDrChen.com
