



# Manejo intrahospitalario de la hiperglicemia

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE

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

## Conflictos de interés

- Conferencista: Astra Zeneca, Abbott Nutrición, Novartis Oncology, Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme, Roche, Glaxo SmithKline, Sanofi Aventis, Bayer, Merck Serono
- Advisory Board: Novartis Oncology, Sanofi Aventis, Astra Zeneca, Novo Nordisk, Stendhal, Pfizer
- Investigación clínica: Astra Zeneca, Novartis Pharma Logistics Inc., Merck Sharp & Dohme, Glaxo SmithKline, Organon, Boehringer Ingelheim, Roche, Novo Nordisk

EndoDrChen.com

## Agenda

- Implicaciones de hiperglicemia intrahospitalaria
- Metas de control intrahospitalario
  - UCI
  - Salón general
  - Bypass coronario
- Esquemas de tratamiento con insulina:
  - basal bolo vs escalas (sliding scale)
  - Basal bolo vs premezcla
  - Insulinas humanas vs análogas
- Papel de agentes orales

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

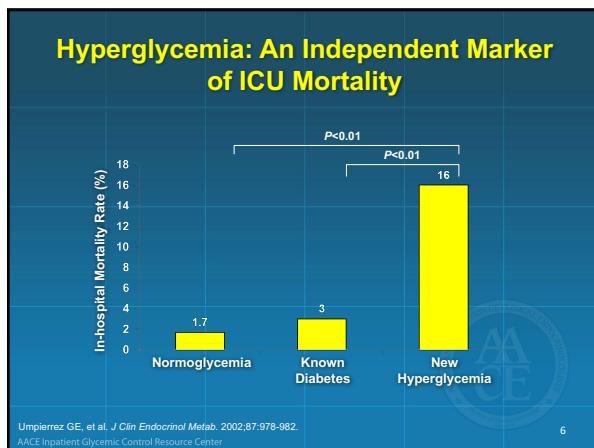
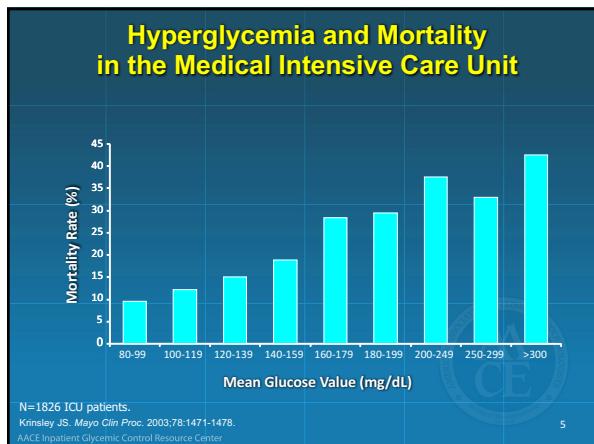
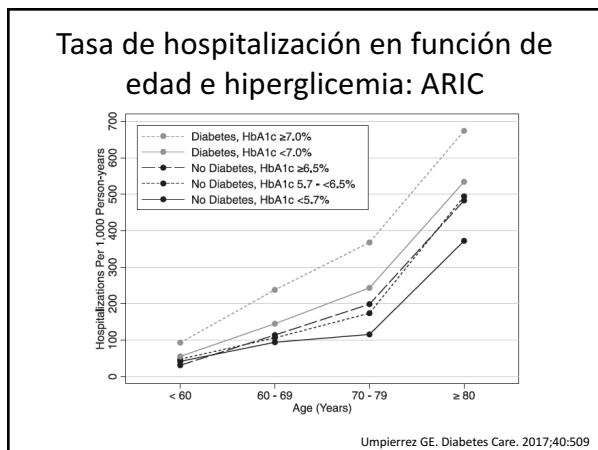
---

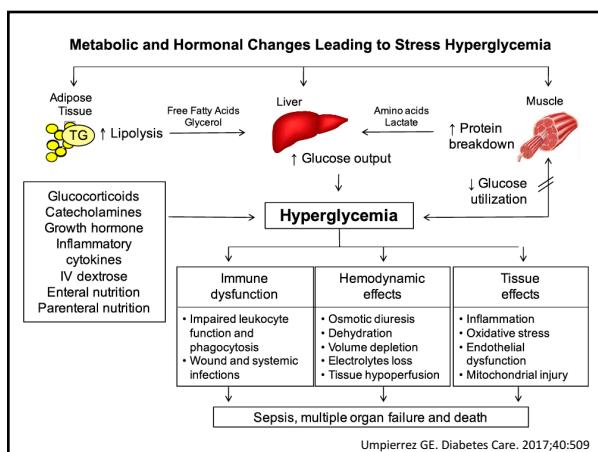
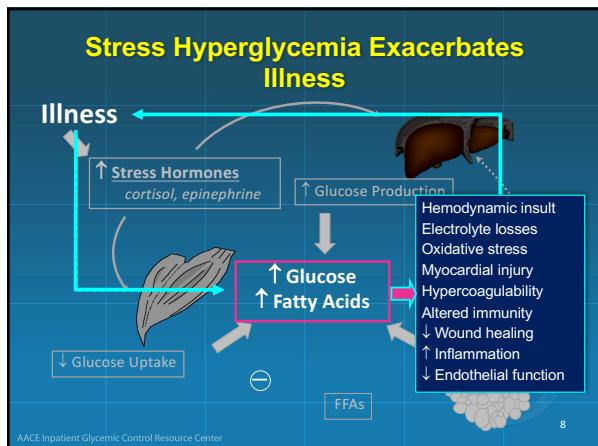
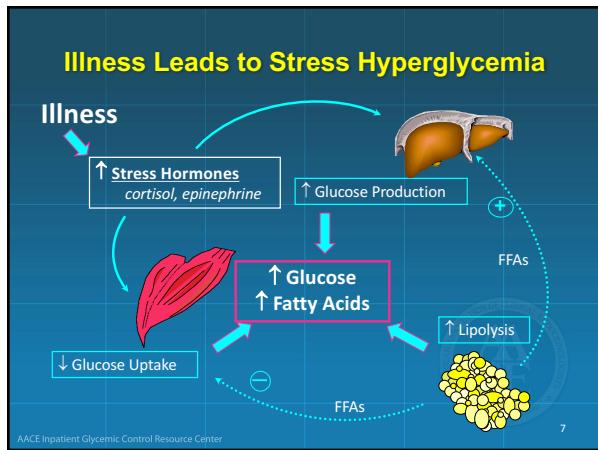
---

---

---

---





## METAS DE CONTROL

---



---



---



---



---



---

## Consideraciones

- Estudios iniciales mostraron que metas más estrictas de control en UCI tenían beneficios en mortalidad
  - 3.4 enfermeras por paciente
- Estudios posteriores no pudieron replicar los estudios a gran escala

---



---



---



---



---



---

## NICE-SUGAR

Outcome Measure	Intensive Glucose Control	Conventional Glucose Control	Odds Ratio or Absolute Difference (95% CI)†	Statistical Test	P Value
Death — no. of patients/total no. (%)				Logistic regression	
At day 90	829/3010 (27.5)	751/3012 (24.9)	1.14 (1.02 to 1.28)		0.02
At day 28	670/3010 (22.3)	627/3012 (20.8)	1.09 (0.96 to 1.23)		0.17
Severe hypoglycemia — no. of patients/total no. (%)	206/3016 (6.8)	15/3014 (0.5)	14.7 (9.0 to 25.9)	Logistic regression	<0.001

NICE-SUGAR Study Investigators. N Engl J Med. 2009;360:1283

---



---



---



---



---



---

## Pacientes en UCI

- Meta 140-180 mg/dl, más estricto en algunos escenarios
- Insulina IV
  - T  $\frac{1}{2}$  insulina: 15 minutos
- Evitar insulina SC
- Debe recordarse el esquema de alimentación para ajustar el esquema de insulina

Umpierrez GE. Diabetes Care. 2017;40:509

---



---



---



---



---



---



---



---



---

## AACE/ADA Metas de control glucémico fuera de UCI

### ➤ Metas en el contexto no UCI:

- Preprandial <140 mg/dL
- Glicemia al azar <180 mg/dL
- Para evitar hipoglucemias, revalorar régimen insulínico si glicemia <100 mg/dL
- Algunos pacientes pueden mantenerse por arriba o abajo de estas metas

Moghissi ES, et al; AACE/ADA Inpatient Glycemic Control Consensus Panel. *Endocr Pract.* 2009;15(4).  
<http://www.aace.com/pub/pdf/guidelines/InpatientGlycemicControlConsensusStatement.pdf>

---



---



---



---



---



---



---



---



---

## Metas de control

- Controversial!

	UCI	Fuera de UCI, preprandial	Fuera de UCI, máximo
ACCE/ACE	110 mg/dl	110 mg/dl	180 mg/dl
ADA	110 mg/dl	90-130 mg/dl	180 mg/dl

---



---



---



---



---



---



---



---



---

## Metas de control

- Puede considerarse metas más estrictas en algunos escenarios sobre todo si se puede vigilar de cerca y ajustar para evitar hipoglicemias
- Metas menos estrictas en aquellos pacientes terminales

---



---



---



---



---



---



---



---

## Cirugía cardíaca

- Estudios iniciales mostraron que el control glicémico más estricto reduce complicaciones perioperatorias, infecciones y mortalidad

---



---



---



---



---



---



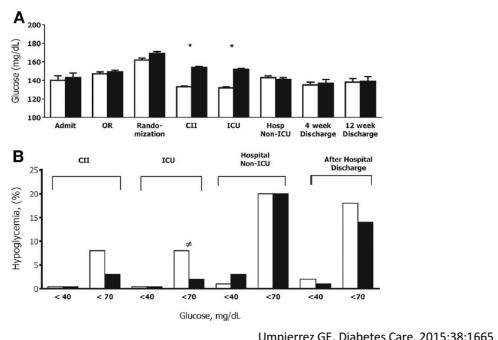
---



---

Umpierrez GE. Diabetes Care. 2015;38:1665

## GLUCO-CABG




---



---



---



---



---



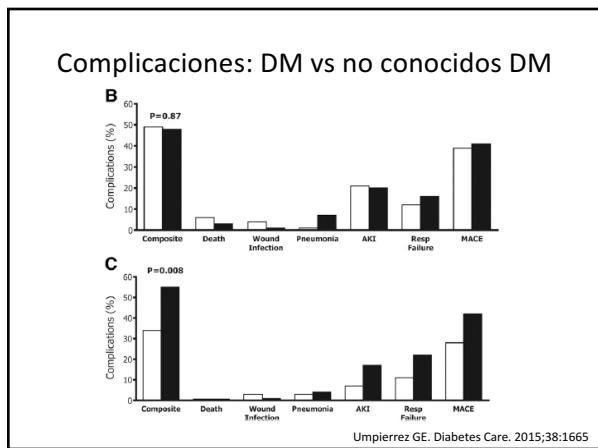
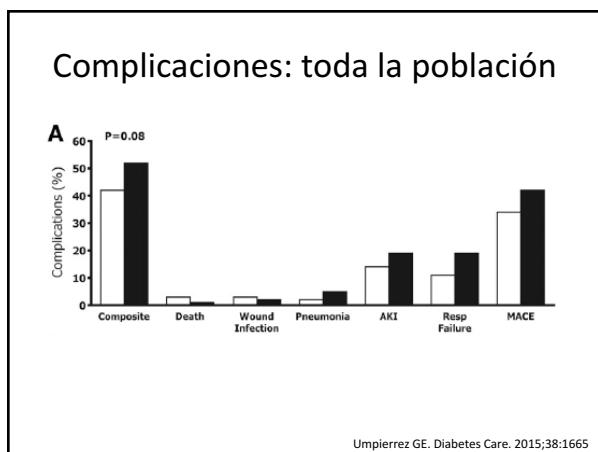
---



---



---



**QUÉ HACER EN EL PACIENTE AGUDO?  
MANEJO DE LA HIPERGLICEMIA**

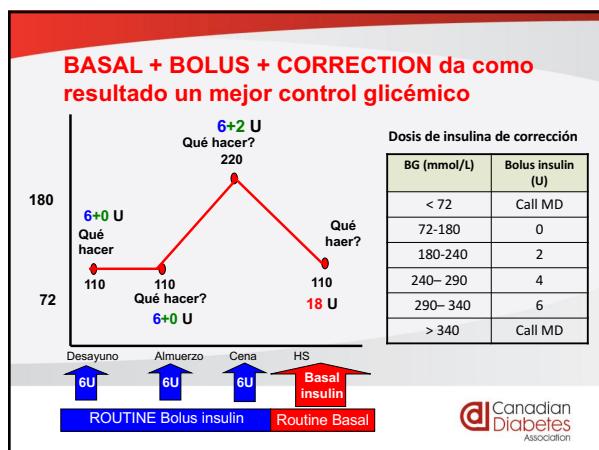
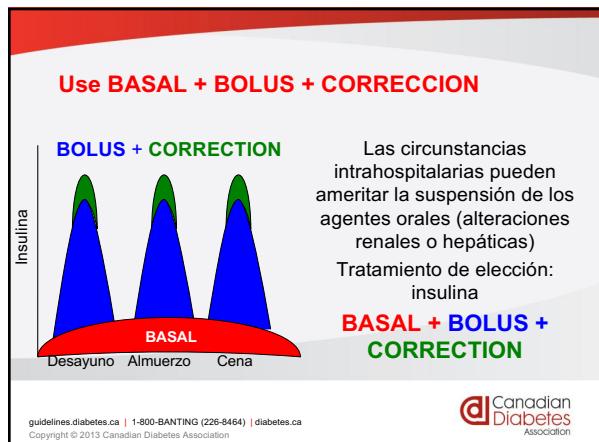
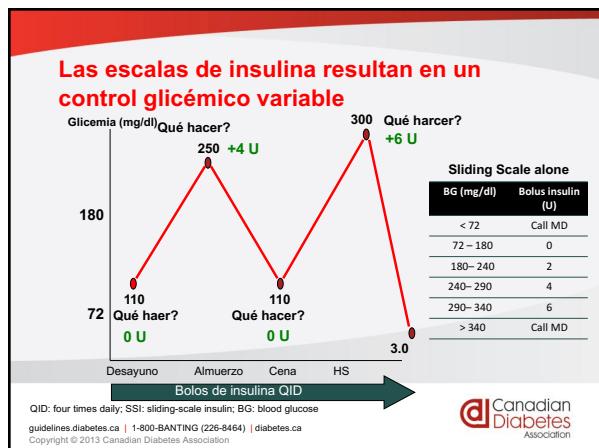
## Manejo de hiperglicemia intrahospitalaria: Definición de términos

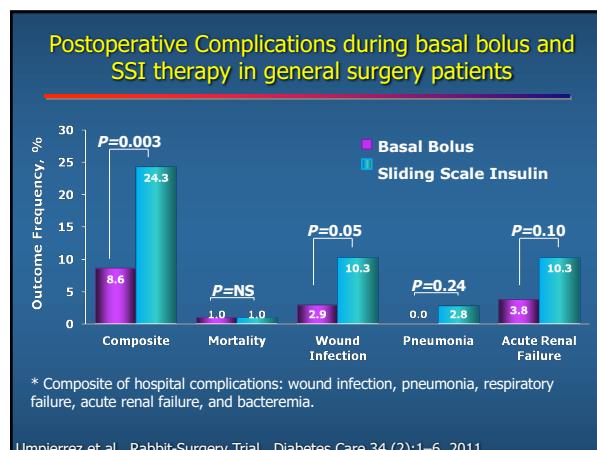
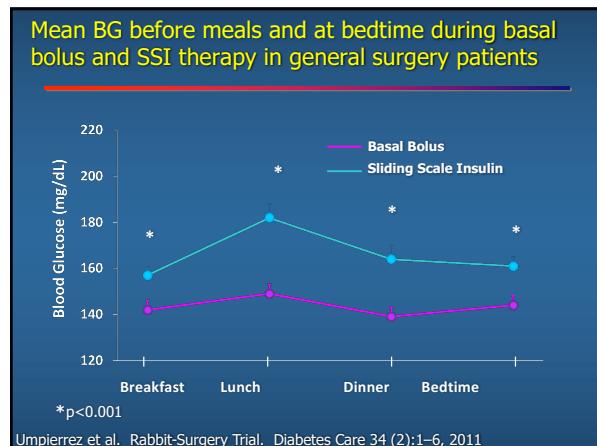
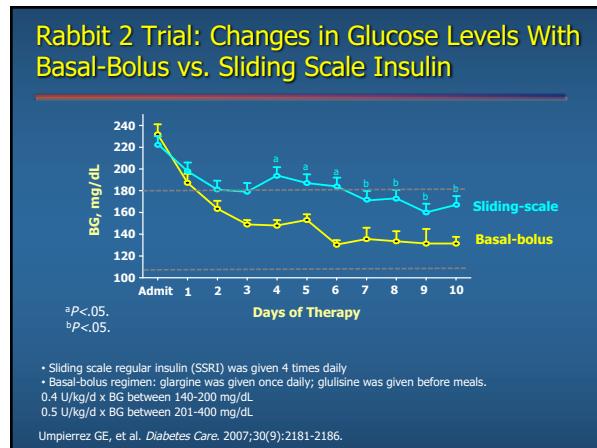
Hiperglicemia intrahospitalaria	Cualquier glicemia >140 mg/dL
Hiperglicemia de stress	Elevaciones de glicemia que ocurren en pacientes sin historia previa de diabetes y cuya HbA1c no está significativamente elevado (<6.5%)
A1C >6.5%	Sugestivo de presencia previa de DM
Hipoglicemia	Cualquier glicemia <70 mg/dL
Hipoglicemia severa	Cualquier glicemia <40 mg/dL

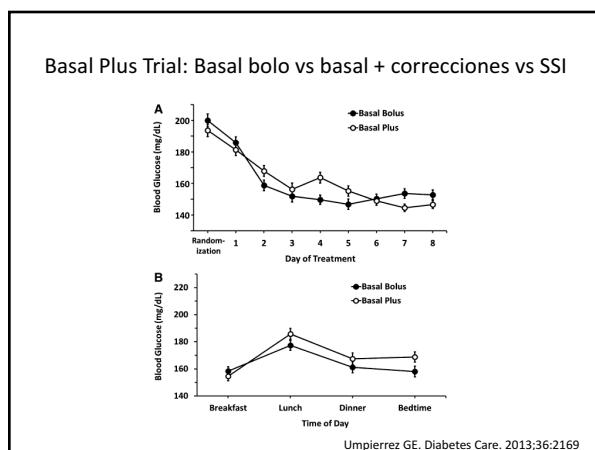
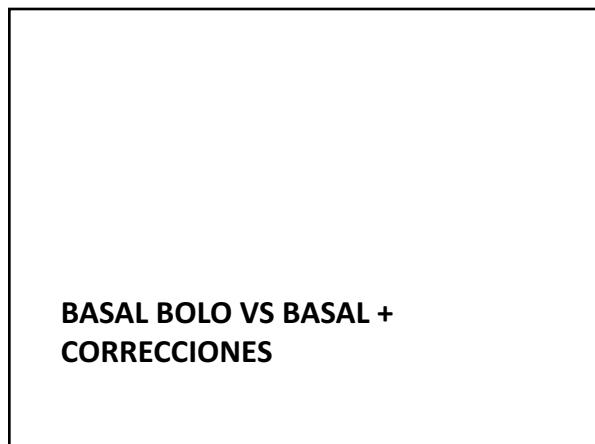
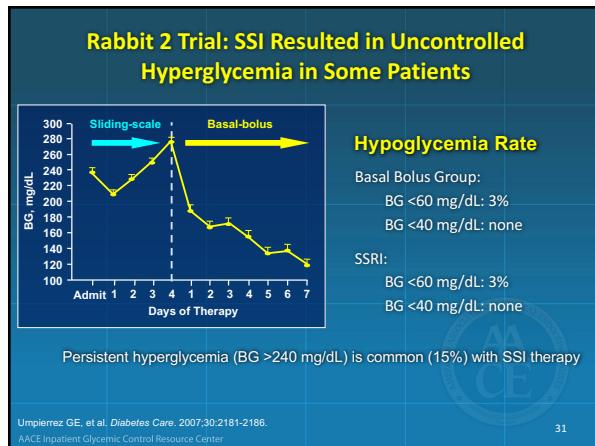
## Consideraciones

- Varios contextos:
  - Conocido DM que se presenta descompensado
  - Paciente no conocido DM que presenta hiperglicemia (“de stress”)
- Independientemente del dilema diagnóstico.... cuándo tratar?
  - Cuando la hiperglicemia es persistente (y usualmente mayor a 180 mg/dl)

## BASAL BOLO VS ESCALAS







## Basal bolo vs basal + correcciones vs SSI

	Basal-bolus	Basal plus	SSI	P value*
<b>Glycemic control</b>				
HbA <sub>1c</sub> (%)	8.7 ± 2.5	8.3 ± 2.3	8.0 ± 2.1	0.09
Admission BG (mg/dL)	210 ± 89	207 ± 83	185 ± 72	0.12
Random BG after BG (mg/dL)	200 ± 49	194 ± 45	187 ± 43	0.13
Mean BG after first day of therapy	156 ± 36	163 ± 37	172 ± 41	0.046
<b>BG readings after 24 h of treatment</b>				
BG readings 70–140 mg/dL (%)	42 ± 30	37 ± 29	32 ± 32	0.045
BG readings >140 mg/dL (%)	56 ± 31	62 ± 30	68 ± 32	0.019
BG readings >180 mg/dL (%)	27 ± 28	33 ± 31	38 ± 35	0.12
<b>Treatment failures</b>				
Treatment failures	0 (0)	3 (2)	14 (19)	<0.001
Day of treatment failure	—	3.3 ± 0.6	1.9 ± 1	0.034
<b>Daily insulin</b>				
Total insulin (units/day)	32.2 ± 16	27.3 ± 11	8.2 ± 5	<0.001
Total insulin (units/kg/day)	0.34 ± 0.2	0.29 ± 0.1	0.1 ± 0.1	<0.001
Total glargine insulin (units/day)	21.1 ± 9	22.1 ± 8	8.2 ± 5	0.21
Total lispro insulin (units/day)	17.1 ± 9	9.3 ± 6	—	<0.001
Total regular insulin (units/day)	—	—	8.2 ± 5	
<b>Complications</b>				
Wound infections	1(1)	3(3)	1(1)	0.54
Pneumonia	3(2)	0(0)	0(0)	0.24
Acute respiratory failure	1(1)	2(2)	0(0)	0.61
Acute renal failure	9(7)	8(7)	3(4)	0.84
Bacteremia	7(5)	4(3)	3(4)	0.78
Mortality	0(0)	3(2)	0(0)	0.11

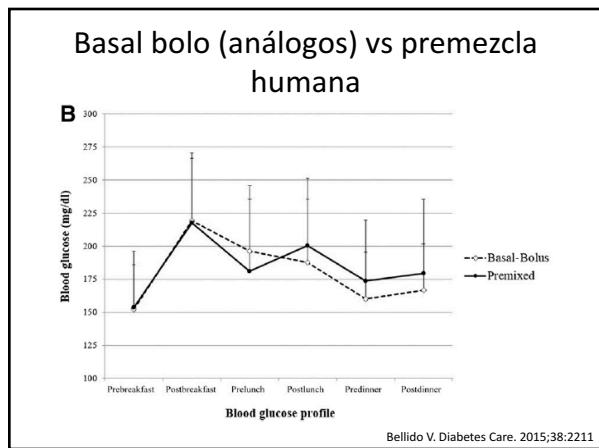
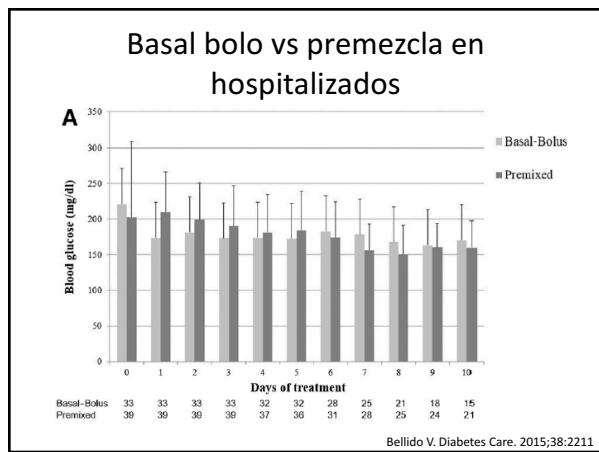
Umpierrez GE. Diabetes Care. 2013;36:2169

## Predictores de respuesta

- Factores asociados a mejor control:
  - Uso de insulina basal
  - Duración de DM <5 años
  - Glicemia inicial <180 mg/dl
  - Hba<sub>1c</sub> < 7.5%

Umpierrez GE. Diabetes Care. 2013;36:2169

## BASAL BOLO VS PREMEZCLAS



**Basal bolo vs premezcla**

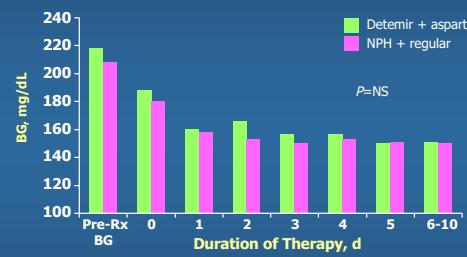
	Basal-bolus regimen	Premixed regimen	P value
<b>Glycemic control</b>			
Mean BG concentration, the first day of therapy, mg/dL	173.4 ± 54	210.2 ± 56	0.007
Mean BG concentration, after first day of therapy, mg/dL	175.1 ± 32	179 ± 43	0.64
BG readings 80–180 mg/dL, %	55.9	54.3	0.23
<b>Insulin therapy</b>			
Total, units/kg/day	0.5 ± 0.3	0.7 ± 0.3	0.014
Basal insulin, units/day			
Glargine in basal-bolus group and NPH insulin in premixed group	25.5 ± 15.4	38.8 ± 16.6	0.001
Rapid insulin, units/day			
Glargine in basal-bolus and regular insulin in premixed group	19.8 ± 8.4	16.6 ± 7.1	0.63
<b>Hypoglycemic events (BG concentration &lt;70 mg/dL)</b>			
BG tests per patient/day	5.7 ± 0.8	5.6 ± 0.8	0.716
Overall, patients with hypoglycemia	8 (24.2)	25 (64.1)	0.001
Events, n	20	62	
BG readings, %	1.4	3.2	
Fasting or prebreakfast hypoglycemia	1 (3.0)	5 (12.8)	0.134
Events, n	1	5	
Morning or prelunch	1 (3.0)	12 (30.8)	0.002
Events, n	5	19	
Afternoon or predinner	5 (15.2)	8 (20.5)	0.556
Events, n	7	12	
Evening, after dinner to midnight	4 (12.1)	8 (20.5)	0.341
Events, n	6	13	
Night, midnight to 6:00 A.M.	1 (3.0)	9 (23.1)	0.014
Events, n	1	16	

Data are mean ± SD or n (%), unless otherwise indicated.

Bellido V. Diabetes Care. 2015;38:2211

## ANÁLOGOS VS INSULINAS HUMANAS

### DEAN Trial: Changes in Mean Daily Blood Glucose Concentration



Data are means  $\pm$  SEM.

Basal-bolus regimen: detemir was given once daily; aspart was given before meals.  
NPH/regular regimen: NPH and regular insulin were given twice daily, two thirds in AM, one third in PM.

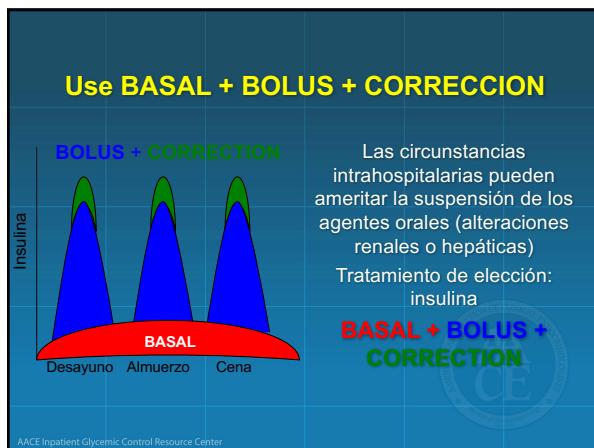
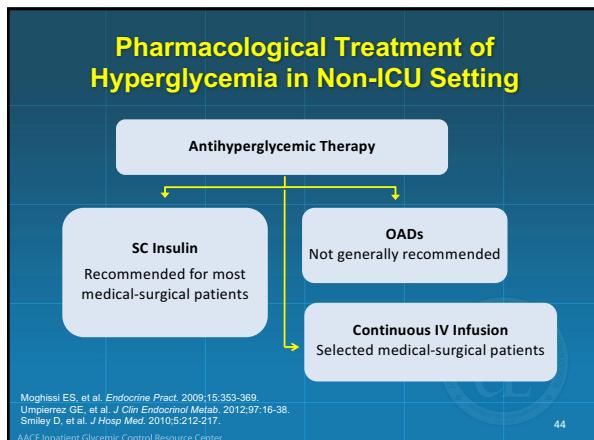
Umpierrez GE, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):564-

### Análogos de insulina vs humanas

Glycemic Control, Insulin Therapy, and Hypoglycemia in Patients Treated With Insulin Analogue and Human Insulin*			
Glycemic control	Insulin analogue (glargin/glisin)	Human insulin (NPH/regular)	P value
HbA <sub>1c</sub> , %	10.4 $\pm$ 2.6	9.73 $\pm$ 2.9	.23
Admission BG, mg/dL	263 $\pm$ 69	255 $\pm$ 72	.50
Mean daily BG, mg/dL	157 $\pm$ 37	158 $\pm$ 44	.92
<b>Insulin therapy</b>			
Total insulin, units/day	52.1 $\pm$ 20.4	49.2 $\pm$ 15.8	.12
Total # units/kg/day	0.76 $\pm$ 0.3	0.75 $\pm$ 0.3	.3
Total basal insulin, units/day	21.8 $\pm$ 9.1	27.8 $\pm$ 12.0	.05
Total bolus insulin, units/day	31.0 $\pm$ 12	23.1 $\pm$ 9.4	.001
<b>Hypoglycemic events</b>			
BG tests per patient, n	1,983	2,060	
Patients >70 mg/dL, n (%)	23 (35)	26 (38)	.6
BG readings <70 mg/dL, n (%)	49 (2.5)	68 (3.3)	.1
Patients <40 mg/dL, n (%)	5 (7.6)	17 (25)	.08
BG readings <40 mg/dL, n (%)	5 (0.25)	20 (0.97)	.01
<b>Hypoglycemia, time of events</b>			
Pre-breakfast, n (%)	10 (18)	11 (17)	.7
Pre-lunch, n (%)	15 (28)	21 (32)	.6
Pre-dinner, n (%)	13 (24)	12 (18)	.4
After dinner to midnight, n (%)	16 (30)	22 (33)	.66

Bueno E. *Endocr Pract*. 2015;21:807

**POR LO TANTO... CÓMO INICIAMOS LOS  
ESQUEMAS INTRAHOSPITALARIOS?**



## Protocolo de inicio

- Si usa previamente insulina, reducir la cantidad en 20-25% y ajustar esquema
- Si no usa insulina de previo:
  - Glicemia 140-200 mg/dl: 0.4 u/kg
  - Glicemia 200-400 mg/dl: 0.5 u/kg
  - 50% dosis insulina basal y 50% ultrarrápidas (dividido en 3 dosis) y agregar correcciones
  - Si glicemia en ayunas está entre 140 y 180 mg/dl y no ha tenido hipoglicemia, aumentar 10% basal
    - Si >180 mg/dl aumentar 20%
    - Si <100 mg/dl reducir 20%

Umpierrez GE. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:564

---



---



---



---



---



---



---



---



---

## Protocolo de inicio

- Para insulinas humanas, la regla de 2/3
  - 2/3 de la dosis en la mañana y 1/3 en la noche
    - 2/3 NPH y 1/3 simple en cada una de las dosificaciones
  - Si no come, no se administra la insulina simple
  - Si paciente va a estar NVO todo el día, se reduce NPH en 50%
  - Si glicemia 140-180 mg/dl sin hipoglicemia, aumentar dosis de NPH en 10%
    - Si >180 mg/dl aumentar 20%

Umpierrez GE. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:564

---



---



---



---



---



---



---

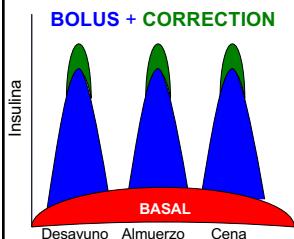


---



---

## Use BASAL + BOLUS + CORRECCION



Las circunstancias intrahospitalarias pueden ameritar la suspensión de los agentes orales (alteraciones renales o hepáticas)  
Tratamiento de elección: insulina

**BASAL + BOLUS + CORRECCION**

---



---



---



---



---



---



---



---



---

## Correcciones

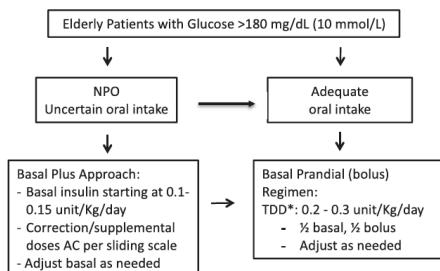
BG (mg/dL)	Insulin sensitive	Usual	Insulin resistant
≥141–180	2	4	6
181–220	4	6	8
221–260	6	8	10
261–300	8	10	12
301–350	10	12	14
351–400	12	14	16
>400	14	16	18

Umpierrez GE. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:564

## Cálculo de dosis

- La insulina basal se ajusta con la glicemia en ayunas
- La insulina prandial se debe dar si el paciente va a comer y además se debe sumar la dosis de corrección

## Adultos mayores



\*TDD: total daily dose  
AC: before meals

Umpierrez GE. Diabetes Care. 2017;40:509

## Egreso

- Basado en Hba1c al ingreso:
  - <7.5-8.0%: con el tratamiento usual preingreso
  - 8-10%: insulina basal al 50% de la dosis usado en el hospital
  - >10%: basal bolo ó agentes orales pre-ingreso más 80% de la dosis de insulina basal

Umpierrez GE. Diabetes Care. 2017;40:509

---



---



---



---



---



---



---



---



---

## Hipoglicemia

- 12-38% pacientes diabéticos hospitalizados que están recibiendo insulina
- 5-18% de pacientes en UCI con glicemias <40 mg/dl en control intensivo en RCT
- NICE SUGAR: 45% de pacientes con hipoglicemia
- RR muerte con hipoglicemia:
  - Moderada (40-70 mg/dl): 1.8 (IC 1.59-2.07)
  - Severa (<40 mg/dl): 3.21 (IC 2.49-4.15)

Umpierrez GE. Diabetes Care. 2017;40:509

---



---



---



---



---



---



---



---



---

## Factores que llevan a hipoglicemia

Medications: insulin, sulfonylureas, glinides, quinolones
Intensive glycemic control
Inappropriate insulin dosing and medication errors
Poor coordination of insulin administration and food delivery
Interruption of enteral nutrition or parenteral nutrition infusion
Hypoglycemia unawareness
Renal insufficiency
Liver failure
Severe illness, sepsis
Dementia
Frailty
Medical and surgical procedures

Umpierrez GE. Diabetes Care. 2017;40:509

---



---



---



---



---



---



---



---



---

## Factores de riesgo para hipoglicemia

Variable	<i>P</i> value	
	Análisis univariado	Análisis multivariado*
Edad	<0.001	<0.001
TFG <60 mL/s	0.005	0.11
DTI ≥0.5 U/kg	0.006	0.31
Uso previo de insulina	<0.001	0.02
Regímenes de insulina (basal-bolus vs SSII)	<0.001	0.001

\* Adjusted for age, total daily insulin dose (TDD) >0.5 U/kg, glomerular filtration rate (GFR) <60 mL/second, insulin regimen (basal-bolus vs sliding scale insulin [SSI]), and previous insulin therapy.

Farrokhi F, et al. ADA Scientific Sessions. 2011. Abstr. 2060-PC

## Estrategias para reducir hipoglicemias fuera del contexto de UCI

- Evitar el uso de escalas de inslina
  - Precaución con la prescripción de agentes antidiabéticos orales
  - Modificar la dosis de insulina en pacientes tratados previamente con insulina

## HAY ALGÚN ROL PARA AGENTES ORALES?

### Agentes orales

- Metformin: en general contraindicado por la alta frecuencia coexistente de disfunción renal, uso de medios de contraste, hipoperfusión tisular, hipoxemia
- Sulfonilureas: alto riesgo de hipoglicemia, sobre todo si el paciente queda NVO con alguna frecuencia
- TZD: retención de agua, ICC, lento inicio de acción

---



---



---



---



---



---



---

### Agentes orales

- Inhibidores de SGLT-2: hipovolemia, cetosis euglicémica, caída inicial de AEC
- Análogos de GLP-1: náuseas
- Inhibidores de DPP-4: bien tolerado, pocos efectos adversos, pocas contraindicaciones
  - Excepto tal vez ICC descompensado con saxagliptina y alogliptina
  - En el paciente con pancreatitis????

---



---



---



---



---



---



---

### Limitantes del basal bolo intrahospitalario

- Requiere estar haciendo glicemias constantemente y ajuste de dosis según glicemias
- Cumplimiento de parte de enfermería
  - No siempre se siguen las indicaciones como fueron dados, especialmente el aplicar los bolos cuando la glicemia preprandial está bien
- Hipoglicemias!
- Ventajas de iDPP-4 + basal

---



---



---



---



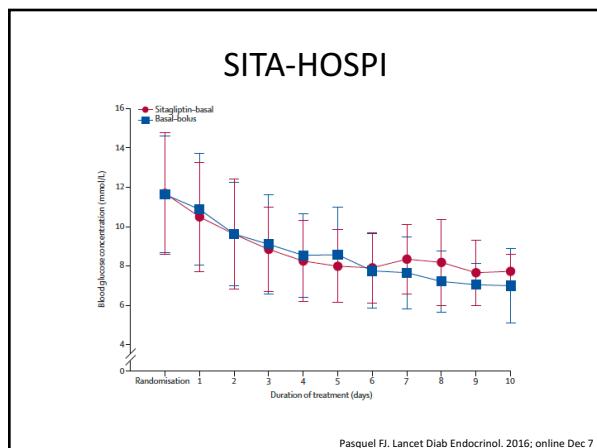
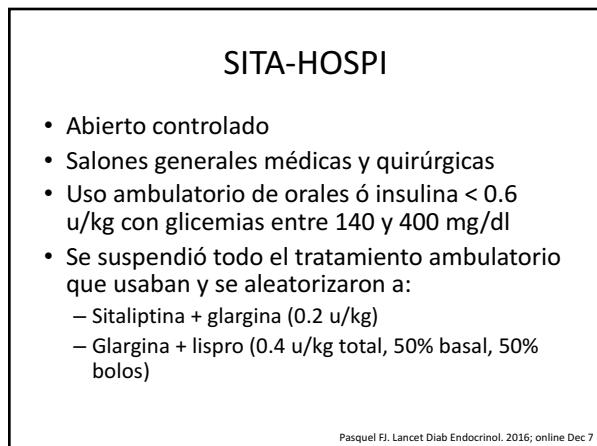
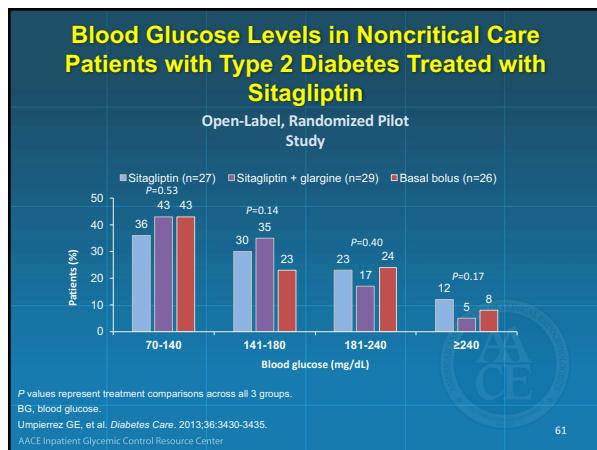
---



---



---



## SITA-HOSPI

	All (n=277)	Sitagliptin-basal (n=138)	Basal-bolus (n=139)	p value*
<b>Glycaemic control</b>				
Blood glucose concentration after first day of treatment (mmol/L)	9.4 (2.7)	9.5 (2.7)	9.4 (2.7)	0.79
Mean percentage of blood glucose readings between 3.9-7.8 mmol/L	30.2 (25.2)	30.7 (28.0)	29.7 (24.4)	0.98
Mean percentage of blood glucose readings between 3.9-10.0 mmol/L	58.3 (30.8)	57.0 (31.5)	59.6 (30.1)	0.58
Mean percentage of blood glucose readings between 5.6-7.8 mmol/L	23.4 (20.8)	23.3 (21.8)	23.5 (19.9)	0.78
Mean percentage of blood glucose readings >13.3 mmol/L	15.7 (23.1)	14.8 (22.1)	16.7 (24.1)	0.59
<b>Treatment failures</b>				
Number of treatment failures	48 (17%)	22 (16%)	26 (19%)	0.54
Day of treatment failure	2.0 (2.0-3.0)	2.0 (2.0-3.0)	2.0 (2.0-3.0)	0.84

- Se definió como falla 2 glicemias consecutivas mayor a 240 mg/dL o si el promedio diario era mayor a este valor

Pasquel FJ. Lancet Diab Endocrinol. 2016; online Dec 7

## SITA-HOSPI: requerimiento de insulina

	All (n=277)	Sitagliptin-basal (n=138)	Basal-bolus (n=139)	p value*
<b>Insulin therapy</b>				
Total insulin dose (units per day)	29.1 (18.9)	24.1 (16.2)	34.0 (20.1)	<0.0001
Total daily dose (units per kg)	0.3 (0.2)	0.2 (0.1)	0.3 (0.2)	<0.0001
Total glargin (units per day)	17.3 (13.5)	17.9 (12.5)	16.8 (10.4)	0.94
Total prandial rapid-acting insulin (units per day)	6.1 (8.1)	0.4 (1.9)	11.7 (7.9)	<0.0001
Total supplemental rapid-acting insulin (units per day)	5.7 (5.2)	5.8 (5.7)	5.5 (4.7)	0.91
Number of injections per day during hospital stay	2.7 (1.0)	2.2 (1.1)	2.9 (0.9)	<0.0001
Number of injections per day on days 2-10 of study	2.6 (1.2)	2.1 (1.3)	2.9 (1.1)	<0.0001

Pasquel FJ. Lancet Diab Endocrinol. 2016; online Dec 7

## SITA-HOSPI: hipoglicemias

	All (n=277)	Sitagliptin-basal (n=138)	Basal-bolus (n=139)	p value*
<b>Hypoglycaemic events</b>				
Number of blood glucose tests given	3847	1947	1900	..
Patients with any blood glucose reading <3.9 mmol/L	30 (11%)	13 (9%)	17 (12%)	0.45
Percentage of blood glucose readings <3.9 mmol/L	42 (1.1%)	19 (1.0%)	23 (1.2%)	0.47
Patients with any blood glucose reading <2.2 mmol/L	0	0	0	..
Percentage of blood glucose readings <2.2 mmol/L	0	0	0	..

Pasquel FJ. Lancet Diab Endocrinol. 2016; online Dec 7

## NO DEBE OLVIDARSE LA ALIMENTACIÓN

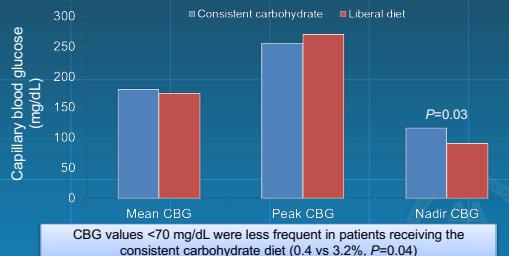
### Terapia médica nutricional (TMN)

- TMN es un componente esencial en el manejo glicémico de todo paciente hospitalizado con diabetes e hiperglucemia
- Se debe proveer comidas con una cantidad consistente de carbohidratos para coordinar de una mejor forma la cantidad de insulina de acción rápida con la ingesta de carbohidratos

Umpierrez GE, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:16-38.  
AACE Inpatient Glycemic Control Resource Center

68

### Glycemic Measures in Patients Assigned to Consistent Carbohydrate or Liberal Diets in the Hospital



Curl M, et al. *Qual Safety Health Care.* 2010;19:355-359.  
AACE Inpatient Glycemic Control Resource Center

69

## Conclusiones

- La hiperglicemia de stress y la hiperglicemia del paciente portador de DM no es inocua
- Hay que balancear bien el riesgo/beneficio
- El tratamiento de elección es insulina basal bolo e idealmente con una insulina basal de acción prolongada
- Metas de 100-140 mg/dl preprandial y <180 mg/dl para la mayoría de pacientes
- Basal + iDPP4 podría ser una opción segura

---

---

---

---

---

---

---

Preguntas...

chenku2409@gmail.Com  
EndoDrChen.Com

Malmberg K. Eur Heart J. 2005;26:650

---

---

---

---

---

---

---