GOBIERNO DE LA PROVINCIA DEL NEUQUÉN | MINISTERIO DE SALUD | SUBSECRETARIA DE SALUD

Boletín del Comité Provincial de Medicamentos

Comité Provincial de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Neuquén

Hipoglucemias severas causadas por Fármacos para la Diabetes:

Abril 2024

Contacto: biotecnologiasneuquen@gmail.com

Se reportan 5 casos de hipoglucemia severa ocurridas en pacientes adultos con diabetes que requirieron hospitalización en un hospital público (Hospital Centenario, Provincia de Neuquén) en el lapso de un año. Destaca que se trata en todos los casos de complicaciones secundarias al uso de fármacos para la diabetes, algunos de los cuales fueron promocionados como más seguros en cuanto a su perfil hipoglucemiante comparado los medicamentos más ampliamente utilizados, como son la Insulina NPH, las biguanidas y sulfonilureas. En varios de los casos descriptos no se indentificaron alteraciones que expliquen una mayor sensibilización al fármaco (como infecciones o alteración en la función renal), y en ninguno de los casos se identificaron errores de prescripción ni de administración. El objetivo es alertar al equipo de salud y a los pacientes acerca de los potenciales riesgos y sensibilizar sobre la importancia de la farmacovigilancia.

Caso 1: Paciente femenino de 40 años con diagnóstico de Diabetes tipo 1, proteinuria sin falla renal, medicada con insulina Glargine 26 U/día.

Luego de administrarse su dosis habitual de insulina Glargine es encontrada inconsciente por familiar en domicilio. Se llama a servicio de emergencias que constata glucemia capilar de 27 mg/dl y deterioro del sensorio. No se encuentran accesos venosos periféricos, y durante el traslado hacia el hospital presenta paro cardiorespiratorio con actividad eléctrica sin pulso (AESP). Recibe reanimación precoz y al llegar al hospital se coloca vía central con administración de dextrosado hipertónico, mientras recibe maniobras de RCP avanzado y adrenalina. Luego de 6 minutos con AESP recupera pulso y se mantiene hemodinámicamente estable sin necesidad de continuar con inotrópicos. En laboratorio se objetiva función renal normal, y se descartan infecciones. Queda internada en total por 5 días y es dada de alta sin secuelas neurológicas. La paciente niega haberse realizado correcciones con insulina rápida, haber realizado ayuno y se descartan procesos infecciosos u otros factores predisponentes. Se interpreta el cuadro como hipoglucemia severa casi-fatal por insulina glargine en dosis habituales para la paciente.

Al alta se gestionó e hizo entrega de una ampolla de Glucagón para uso intramuscular como antídoto para casos de hipoglucemia severa para la paciente y para el servicio de guardia de emergencias del hospital dada la marcada dificultad para conseguir accesos venosos periféricos que ella presenta.

Caso 2: Paciente masculino de 76 años con diabetes tipo 2, medicado con insulina degludec 20 U/día. Hipertension arterial, enfermedad de Parkinson medicado con enalapril 10 mg/dia y Levodopa-Benserazida 1/2 cada 12 hrs, anemia por la que recibio hierro. Cáncer próstata en tratamiento hormonal. Cirugía de cadera recientemente operada y dado de alta con tramadol gotas y rivaroxaban 10 mg/dia.

Presenta en su domicilio hipoglucemia severa con deterioro del sensorio, requiriendo infusión prolongada de altas dosis de desxtrosado hipertónico endovenoso. Se descartan infecciones, trombosis, falla renal y errores de medicación. Permanece hospitalizado por 72 hrs y es dado de alta sin secuelas neurológicas. Se interpreta el cuadro como hipoglucemia severa casi fatal por insulina degludec en dosis habituales para el paciente.

Caso 3: Paciente masculino de 85 años con diabetes tipo 2, medicado con Metformina 850 c/12 hrs, 60 mg/día Gliclazida. Además hipertensión arterial, Hipotiroidismo, Deterioro Cognitivo Crónico leve y rigidez generalizada, cirugía reciente por fractura de cadera izquierda. Escaras por decúbito múltiples y profundas en curación con parche de hidrocoloide y con sistema de presión negativa continua en tratamiento con amoxicilina-clavulánico y trimetoprima sulfametoxazol via oral. Recibe además Levotiroxina 100 ugr día Esomeprazol, Valsartan, Carvedilol e Hidroclorotiazida.

Se acudió por pedido de ambulancia al domicilio objetivándose deterioro del sensorio, con glucemia capilar de 45mg/dl. Recibio1 glucosado hipertónico al 50% y goteo de Dextrosa al 5%. Persiste con valores de 40mg/dl. Se decidió internación donde debió continuar con goteo permanente de Glucosado Hipertónico al 10% durante 48 horas y luego al 5% por 48 horas más. En internación presento lenta mejoría de su status neurológico y general, con recuperación a su estado basal sin secuelas. Permanece internado 9 días. Presenta retención aguda de orina requiriendo colocación de sonda vesical. Cultivos bacterianos negativos. Laboratorio con urea 44 mg/dl y creatinina 1,24 mg/dl. Se interpreta el cuadro como hipoglucemia severa y prolongada por combinación de Gliclazida y Metformina en dosis habituales para el paciente, posiblemente influenciada por infección de partes blandas.

Caso 4: Paciente masculino de 92 años, con antecedentes personales de diabetes tipo 2, medicado con metformina, sitagliptina y liraglutide, hipertensión arterial, y 3 episodios de accidentes cerebrovascular. Cirugia de fractura lateral de cadera. Fue dado de alta y al mes presenta hipoglucemia severa con deterioro del sensorio, glucemia capilar de 22 mg/dl. En laboratorio se objetiva falla renal (urea 92 mg/dl y creatinina 2,01 mg/dl). Pese a goteo de dextrosado hipertónico y normalización de los valores de glucemia plasmática el paciente persiste en coma, sin respuesta a estímulos. A las 24 hrs presenta paro cardio-respiratorio y fallece.

Se interpreta el cuadro como hipoglucemia severa y prolongada por combinación de metformina, sitagliptina y liraglutide en contexto de falla renal.

Caso 5: Paciente masculino de 91 años, diabético tipo 2 en tratamiento con metformina y glimepirida. HTA sin tratamiento. Operado de colecistectomía y peritonitis apendicular. Cáncer de vía biliar con colocación de stent biliar. Se encontraba en tratamiento por infección urinaria por Klebsiella pneumoniae sensible, con Amoxicilina-Acido clavulánico desde 5 días previos al evento.

Se interna por hipoglucemia sintomática con deterioro del sensorio y glucemia de 35 mg/dl que revierte con dextrosado hipertónico endovenoso pero queda dependiente de goteo

contínuo por 24 hrs para mantener estables sus valores de glucemia. Presenta en laboratorio leve falla renal crónica con urea de 78 mg/dl y creatinina de 1,76 mg/dl. Requiere sonda vesical transitoria por retención aguda de orina. Es dado de alta 6 días más tardes sin secuelas neurológicas. Se interpreta el cuadro como hipoglucemia severa por combinación de metformina y glimepirida en contexto de infección y falla renal.

Discusión:

Se describen cinco casos que requirieron hospitalización en un Hospital de mediana complejidad en el período de un año a causa de hipoglucemia por causa farmacológica.

Cuatro de los casos ocurrieron en adultos mayores de 75 años con diabetes tipo 2 y uno de los casos en una mujer joven de 40 años con diabetes tipo 1.

Entre los agentes causales se encuentran fármacos tradicionales incluidos en el Formulario Terapéutico Provincial como Metformina asociada a Sulfonilureas como Gliclazida o Glimepirida y nuevos fármacos como Liraglutide, Sitagliptina, Insulina Glargine e Insulina Degludec.

En dos de los casos se identificaron posibles causas predisponentes o sensibilizantes a la acción de los fármacos como infecciones y falla renal. En ninguno de los casos se trató de errores de administración.

La severidad de la hipoglucemia medida en términos del dosaje capilar o en sangre periférica fue de entre 22 mg/dl (el más bajo) hasta 45 mg/dl (el más elevado). La duración de la hipoglucemia fue en general de menos de un día, pero en uno de los casos requirió goteo contínuo de dextrosado hipertónico por 24 hrs, en otro por 48 hrs y en otro por 96 hrs.

Entre las complicaciones, todos presentaron alteración del sensorio, llegando en algunos casos a tratarse de coma farmacológico. Tres de los casos presentaron retención urinaria requiriendo sondaje vesical transitorio. Dos de los cinco casos presentaron paro cardiorespiratorio, siendo uno de los dos exitosamente reanimado y el otro no. De los cuatro sobrevivientes, ninguno quedó con secuelas.

El verdadero riesgo de eventos adversos a fármacos no se obtiene de los estudios controlados randomizados, ya que en la mayoría de los casos estos estudios están diseñados para demostrar eficacia, con tiempos de seguimiento más cortos y población altamente seleccionada. Al utilizarse los nuevos fármacos en contextos de la vida real y por tiempo mas prolongado aparecen mayor cantidad de eventos y otros que no fueron adecuadamente identificados en estudios controlados randomizados. La evaluación del equipo de salud (médicos, nutricionistas, enfermeros) así como la intervención farmacéutica y la capacitación al paciente y su entorno son fundamentales para reducir el riesgo de hipoglucemia y poder actuar rápidamente ante situaciones de emergencia. La notificación por sistema de farmacovigilancia es imprescindible para identificar el verdadero riesgo asociado al uso de fármacos.

Bibliografía:

1. ANMAT. Sistema de Farmacovigilancia Argentina. Disponible en https://www.anmat.gob.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp
2. OMS. VigiAccess. Adverse effects Database. Disponible en Vigiaccess.org
3. Lyu B, Hwang YJ, Selvin E, Jameson BC, Chang AR, Grams ME, Shin JI. Glucose-Lowering Agents and the Risk of Hypoglycemia: a Real-world Study. J Gen Intern Med. 2023 Jan;38(1):107-114. doi: 10.1007/s11606-022-07726-8.
4. Garg R, Hurwitz S, Turchin A, Trivedi A. Hypoglycemia, With or Without Insulin Therapy, Is Associated With Increased Mortality Among Hospitalized Patients. Diabetes Care. 2013;36(5):1107–1110. doi: 10.2337/dc12-1296.
5. Quilliam BJ, Simeone JC, Ozbay AB, Kogut SJ. The Incidence and Costs of Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. Am J Manag Care. 2011;17(10):673–680.
6. Williams SA, Shi L, Brenneman SK, Johnson JC, Wegner JC, Fonseca V. The burden of hypoglycemia on healthcare utilization, costs, and quality of life among type 2 diabetes mellitus patients. J Diabetes Complicat. 2012;26(5):399–406. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.05.002.
7. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, et al. Frequency of Hypoglycemia and Its Significance in Chronic Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(6):1121–1127. doi: 10.2215/CJN.00800209
8. van Meijel LA, de Vegt F, Abbink EJ, Rutters F, Schram MT, van der Klauw MM, Wolffenbuttel BHR, Siegelaar S, DeVries JH, Sijbrands EJG, Özcan B, de Valk HW, Silvius B, Schaper N, Stehouwer CDA, Elders PJM, Tack CJ, de Galan BE. High prevalence of impaired awareness of hypoglycemia and severe hypoglycemia among people with insulin-treated type 2 diabetes: The Dutch Diabetes Pearl Cohort. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020 Feb;8(1):e000935. doi: 10.1136/bmjdrc-2019-000935.
9. Ling S, Zaccardi F, Lawson C, Seidu SI, Davies MJ, Khunti K. Glucose Control, Sulfonylureas, and Insulin Treatment in Elderly People With Type 2 Diabetes and Risk of Severe Hypoglycemia and Death: An Observational Study. Diabetes Care. 2021 Apr;44(4):915-924. doi: 10.2337/dc20-0876.
10. Wood M, Moses J, Andrade DC, De la Cova M, Parmar J, Middlebrook G, Beltran DC. Pharmacy stewardship to reduce recurrent hypoglycemia. J Am Pharm Assoc (2003). 2023 Nov-Dec;63(6):1813-1820. doi: 10.1016/j.japh.2023.09.002. Epub 2023 Sep 9. PMID: 37696492. Wood M, Moses J, Andrade DC, De la Cova M, Parmar J, Middlebrook G, Beltran DC. Pharmacy stewardship to reduce recurrent hypoglycemia. J Am Pharm Assoc (2003). 2023 Nov-Dec;63(6):1813-1820. doi: 10.1016/j.japh.2023.09.002.