

Seminarios de diabetes

HIPOGLUCEMIA

Hipoglucemias leves y graves en la diabetes mellitus tipo 1 y 2

Hypoglycemia in type 1 and 2 diabetes

P. Martín Vaquero, B. Barquiel Alcalá, M.A. Puma Duque, A. Lisbona Catalán

Unidad de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario «La Paz». Madrid

Resumen

Las hipoglucemias y el temor a presentarlas son factores limitantes, tanto en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 como tipo 2, para alcanzar y mantener un adecuado control glucémico y evitar la aparición/progresión de las complicaciones crónicas. La frecuencia de episodios hipoglucémicos depende del tipo de diabetes, del tratamiento empleado y de factores de riesgo individuales. Los episodios pueden ser leves, asintomáticos, o graves, incluso con pérdida de conciencia. Las hipoglucemias tienen consecuencias clínicas notables en cuanto al incremento de la morbimortalidad y la reducción de la calidad de vida. Se trata de una situación muy temida por los pacientes y sus familiares. Las implicaciones económicas de los episodios graves son considerables, tanto en los costes hospitalarios directos como en los indirectos derivados de la incapacidad para trabajar. Así pues, la hipoglucemia es el factor limitante básico para lograr los objetivos glucémicos en los pacientes con diabetes mellitus.

Palabras clave: hipoglucemias leves, hipoglucemias graves, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2.

Abstract

Hypoglycemia and fear to suffer them are limiting factors, both in patients with type 1 diabetes as well as type 2 diabetes, to achieve and maintain an adequate glycemic control to avoid appearance/progression of chronic complications. Frequency of hypoglycemic episodes mostly depends on type of diabetes, employed treatment and individual risk factors. Episodes may be minor, asymptomatic, or severe even with loss of consciousness. Hypoglycemia may have important clinical outcomes due to an increase in morbidity and mortality and a reduction in quality of life. This situation is feared either by patients or their relatives. Economic implications of severe episodes, both as direct hospital costs as well as indirect costs due to inability to work, are considerable. Therefore, hypoglycemia is the basic limiting factor to achieve glycemic control goals in patients with diabetes mellitus.

Keywords: minor hypoglycemia, severe hypoglycemia, type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus.

Fecha de recepción: 26 de mayo de 2009

Fecha de aceptación: 31 de mayo de 2009

Correspondencia:

P. Martín Vaquero. Unidad de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario «La Paz». Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid. Correo electrónico: pmv@anciones.e.telefonica.net

Lista de acrónimos citados en el texto:

ADA: American Diabetes Association; CDA: Canadian Diabetes Association; CGMS: sistemas de monitorización continua de glucemia; DCCT: The Diabetes Control and Complications Trial; DM: diabetes mellitus; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DPP-4: dipeptidil-peptidasa-4; EMEA: European Agency for Evaluation of Medical Products; GLP-1: *glucagon like-peptide 1*; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; LBG: Low Blood Glucose Index; MF: metformina; NPH: *neutral protamine Hagedorm*; SU: sulfonilureas; UKPDS: UK Prospective Diabetes Study Group.

Introducción

A pesar de las ventajas de intentar alcanzar los objetivos estrictos de control glucémico en la diabetes mellitus (DM), este hecho puede aumentar el riesgo de hipoglucemias leves, graves, desapercibidas y nocturnas¹⁻⁴. La frecuencia de episodios hipoglucémicos depende del tipo de DM, del tratamiento hipoglucemiante empleado y de los factores de riesgo individuales. El cerebro es dependiente del aporte continuo de glucosa como fuente principal energética; cuando los niveles plasmáticos disminuyen hasta un nivel crítico, las funciones cerebrales se afectan, lo que puede provocar confusión, convulsiones o coma. Las complicaciones potenciales a largo plazo de

Tabla 1. Clasificación de las hipoglucemias

American Diabetes Association (ADA)⁶	
Hipoglucemia grave	Requiere la asistencia de otra persona para ayudar a revertir el cuadro clínico
Hipoglucemia sintomática documentada	Síntomas típicos de hipoglucemia y glucemia plasmática <70 mg/dL (3,9 mmol/L)
Hipoglucemia asintomática (bioquímica o inadvertida)	Glucemia plasmática <70 mg/dL (3,9 mmol/L), pero sin síntomas
Probable hipoglucemia sintomática	Síntomas de hipoglucemia, pero sin medición de glucemia acompañante. Presumiblemente la persona ha presentado valores <70 mg/dL (3,9 mmol/L)
Hipoglucemia relativa	Síntomas típicos de hipoglucemia, pero con valores glucémicos >70 mg/dL (3,9 mmol/L)
Canadian Diabetes Association (CDA)⁷	
Hipoglucemia grave	Requiere la asistencia de otra persona. Puede producirse una pérdida de conciencia. La glucemia plasmática es <50 mg/dL (2,8 mmol/L)
Hipoglucemia moderada	Presencia de síntomas autónomos y neuroglucopénicos. Los individuos son capaces de realizar autotratamiento
Hipoglucemia leve	Síntomas autónomos presentes. El individuo es capaz de realizar autotratamiento. La glucemia plasmática es <72 mg/dL (4 mmol/L)

las hipoglucemias graves, particularmente las que cursan con coma o crisis epilépticas, han sido siempre motivo de preocupación para los profesionales y de angustia para los pacientes. La reducción transitoria de las funciones cognitivas puede afectar a actividades diarias de enorme trascendencia, como la conducción⁵. En este seminario se describen diversas consideraciones relacionadas con esta complicación en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2).

Definición de hipoglucemia. Diagnóstico

El grupo de trabajo sobre hipoglucemias de la American Diabetes Association (ADA)⁶ define la hipoglucemia como el episodio clínico en el que concurren los síntomas típicos de una hipoglucemia y una medición de glucemia plasmática <70 mg/dL (3,9 mmol/L), basándose en la disminución de la insulina endógena y en la elevación del glucagón pancreático que se detecta en personas sanas cuando alcanzan este nivel glucémico. Además, la ADA divide esta entidad en varias categorías, que se reflejan en la tabla 1. La Canadian Diabetes Association (CDA)⁷ toma también casi el mismo valor considerado por la ADA (<4 mmol/L [72 mg/dL]) y se hace copartícipe de la definición que en 1938 ya ofreció Whipple, cuando estableció su «tríada diagnóstica»: síntomas compatibles, concentración de glucemia baja en plasma y restauración rápida de la normalidad clínica después de la elevación de la glucemia a niveles normales mediante la administración de hidratos de carbono⁸.

La European Agency for Evaluation of Medical Products (EMA)⁹ recomienda un valor <54 mg/dL (3 mmol/L) para definir la hipoglucemia cuando se determine el riesgo de diferentes tratamientos, ya que se ha advertido un deterioro de la función cognitiva con glucemias por debajo de este umbral. Este valor tiene la virtud de detectar con fiabilidad la hipoglucemia clínicamente relevante. Por debajo de 63 mg/dL se produce una clara respuesta de las hormonas contrarreguladoras, mientras que se ha observado que la exposición a cifras de glucemia entre 63 y 72 mg/dL parece no tener un efecto clínico relevante. Así pues, esta cifra de glucemia intermedia (63 mg/dL) supone, para algunos autores, una cifra razonable para hablar de glucemia como límite inferior de un objetivo terapéutico, que lógicamente se fijará en valores más altos: 70-72 mg/dL.

Entre las sociedades médicas parece haber un cierto consenso sobre la definición de hipoglucemia grave como un episodio en el cual el estado mental del paciente está tan alterado que es incapaz de tratarse solo^{6,7}. Pero, como hemos observado, no ocurre lo mismo con la catalogación de las hipoglucemias leves, y es esta falta de consenso lo que ha dificultado las comparaciones entre los estudios y la cuantificación de la frecuencia de esta entidad en la DM.

Clínica

No existen signos y síntomas específicos de hipoglucemia, por lo que se trata de un cuadro clínico que muchas

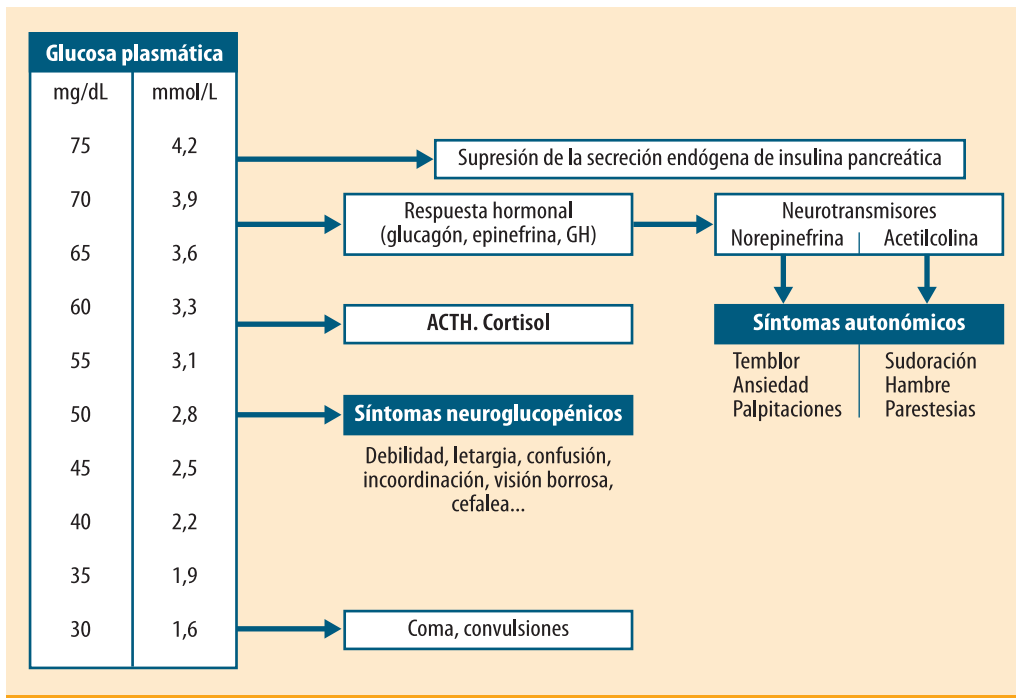


Figura 1. Jerarquía de las respuestas orgánicas ante la reducción progresiva de la glucosa plasmática en voluntarios sanos¹⁰

veces «se sospecha», más que de un cuadro confirmativo. Además, hay que señalar que la sintomatología varía significativamente entre los pacientes, e incluso la forma de presentarse va cambiando a lo largo del tiempo en el mismo sujeto⁵. Los síntomas y signos autonómicos (o neurogénicos) son el resultado de la estimulación del sistema nervioso autónomo por la hipoglucemia. Algunos de estos síntomas, como el temblor, las palpitaciones o la ansiedad, son adrenérgicos, es decir, están mediados por catecolaminas. Otros, como la sudoración, la sensación de hambre o las parestesias, son colinérgicos, mediados por acetilcolina. Los síntomas neuroglucopénicos son el resultado de la deprivación cerebral de glucosa *per se*: sensación de calor, debilidad o fatiga, confusión o dificultad de concentración, cambios en el comportamiento, convulsiones, coma o muerte. Los signos debidos a la neuroglucopenia pueden presentarse sin que la persona haya manifestado ninguna afectación clínica del sistema simpático. Raras veces nos encontraremos con déficit neurológicos focales, como diplopía o hemiparesias. La hipotermia es muy frecuente, y a veces es la hipertermia la que sigue a un episodio de hipoglucemia grave⁵.

La mayoría de los episodios hipoglucémicos tienen lugar durante la noche, al tratarse del periodo interprandial más prolongado y al haber una mayor sensibilidad a la insulina. A veces, se manifiestan por sudoración, cefalea,

pesadillas, mareo o confusión mental al despertar, hormigueo de las extremidades o hipotermia. En otras ocasiones, la presencia de cetonuria/cetonemia matutina (efecto Somogyi) nos puede poner sobre la pista. Las hipoglucemias desapercibidas se atribuyen razonablemente a la pérdida de los síntomas simpáticos; en ausencia de éstos, la primera manifestación clínica será la neuroglucopenia, lo que conlleva que muchas veces ya sea tarde para que el paciente pueda abortar por sí mismo el episodio⁵.

Fisiopatología, etiopatogenia y factores condicionantes

Los umbrales glucémicos de activación de los mecanismos contrarreguladores, así como las manifestaciones clínicas, presentan una gran variabilidad individual. En general, la inhibición de la insulina endógena y la elevación del glucagón pancreático se produce cuando las concentraciones de glucosa en plasma venoso descienden a valores menores de 70-72 mg/dL, los síntomas autonómicos a menos de 56-63 mg/dL y los síntomas neuroglucopénicos a menos de 48-54 mg/dL¹⁰ (figura 1).

Varios factores contribuyen a la aparición de esta circunstancia clínica (tabla 2). Entre ellos, cabe destacar la alteración en la respuesta hormonal contrarreguladora (véase

Tabla 2. Factores que pueden elevar el riesgo de hipoglucemia durante el tratamiento de la DM tipo 1 y 2

<ul style="list-style-type: none"> • Alteración de la depuración de los fármacos <ul style="list-style-type: none"> – Insuficiencia renal – Insuficiencia hepática – Hipotiroidismo – Fumadores • Alteración en la respuesta hormonal contrarreguladora <ul style="list-style-type: none"> – Enfermedad de Addison, déficit de GH, insuficiencia adenohipofisaria – Neuropatía autónoma – Diabetes de mas de 9-10 años de evolución – Edad avanzada – Control estricto de la DM – Dosis elevadas de insulina (>0,1 UI/kg/día) – Existencia previa de episodios de hipoglucemia grave • Aumento de la captación periférica de glucosa <ul style="list-style-type: none"> – Ejercicio físico • Inhibición de la neoglucogénesis <ul style="list-style-type: none"> – Insuficiencia hepática – Alcohol 	<ul style="list-style-type: none"> • Alteración de la absorción de glucosa <ul style="list-style-type: none"> – Malabsorción – Anorexia • Medicamentos concurrentes <ul style="list-style-type: none"> – Utilización facticia de insulina/SU/glinidas – Disminución de la excreción renal de SU (p. ej., AAS, alopurinol) – Desplazamiento de las SU de la albúmina (p. ej., AAS, warfarina, sulfamidas, trimetoprima, fibratos) – Disminución de la metabolización hepática de las SU (p. ej., warfarina, (-) de la MAO, bloqueadores H₂) – Aumento de la actividad de los secretagogos (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos) • Disminución de los requerimientos <ul style="list-style-type: none"> – Adelgazamiento notorio – Existencia de anticuerpos antiinsulina o antirreceptor insulínico – Cese de tratamiento esteroideo y mantenimiento del tratamiento hipoglucemiante
--	---

AAS: ácido acetilsalicílico; DM: diabetes mellitus; GH: hormona de crecimiento; SU: sulfonilureas; (-) de la MAO: inhibidores de la monoaminooxidasa.

otro seminario de este mismo número), así como el control metabólico estricto de la DM.

Los regímenes de tratamientos intensivos actuales utilizados con insulina, antidiabéticos orales, o ambos, a veces provocan un exceso relativo o absoluto de insulina que, junto con la alteración de la contrarregulación, dan lugar a hipoglucemias yatrogénicas⁵. Se ha comprobado una relación inversa entre las concentraciones de glucemia media y la frecuencia de hipoglucemias bioquímicas¹. Parece claro que el mejor control metabólico confiere este riesgo. Los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) ≤6,5% explican estadísticamente el 60% del riesgo de presentarlas. El paradigma «cuanto más disminuye la glucemia, más beneficio se produce» puede ser cuestionado tras los resultados del estudio ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in diabetes Study Group)² y del estudio VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)⁴, ya que reducir la glucemia por debajo de las recomendaciones vigentes hasta niveles normoglucémicos parece aumentar la mortalidad en los pacientes con DM2 de edad media-avanzada con alto riesgo vascular. La mayor frecuencia de hipoglucemias graves en el grupo intensivo fue uno de los factores pronóstico de mortalidad, junto con las cifras de HbA_{1c}, la edad y unos niveles bajos de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad.

Frecuencia de hipoglucemias en la diabetes mellitus tipo 1

La valoración de la incidencia y la prevalencia de esta entidad es muy heterogénea por la falta de uniformidad entre los estudios, ya que éstos no valoran exactamente las mismas premisas. Unas veces es el punto de corte, otras es la propia definición de hipoglucemia la que difiere según los distintos autores. Pero este hecho no resta validez a las tasas tan elevadas de hipoglucemia de nuestros pacientes. Los pacientes con DM1 tienen una frecuencia 3 veces mayor de presentar hipoglucemias graves que los pacientes con DM2, ambos en tratamiento intensivo (con una tasa de episodios/año del 10% frente al 2,3%, respectivamente)^{11,12}. Sólo uno de cada tres episodios graves puede provocar el coma de los pacientes. Las cifras de prevalencia de hipoglucemias graves se sitúan en torno al 30-40%¹³. Estas cifras no se han modificado en las dos últimas décadas a pesar de los cambios sustanciales en la formulación de la insulina, los regímenes de tratamiento y los objetivos de control. En la tabla 3 se reflejan las tasas de hipoglucemias graves y leves obtenidas en distintos estudios clínicos¹⁴⁻²².

En cuanto al tipo de insulina recomendada para evitar o disminuir estos episodios, los análogos de acción rápida y de acción prolongada se asocian a un nivel más bajo de

Tabla 3. Frecuencia de hipoglucemias en la diabetes mellitus tipo 1 documentada en varios ensayos clínicos

Autores	Pacientes (n)	HbA _{1c} (%)	Tiempo de seguimiento	Frecuencia de hipoglucemia grave (n.º de episodios por paciente-año/proporción de pacientes afectados [%])	Frecuencia de hipoglucemia moderada (n.º de episodios por paciente-año)
Pramming et al. ¹⁴	411	8,7	Prospectivo (1 semana)	1,4/3	94
MacLeod et al. ¹⁵	600	10,7	Retrospectivo (1 año)	1,6/29	–
Muhlhauser et al. ¹⁶	684	8,0	Retrospectivo (1 año)	0,21/13	–
Ter Braak et al. ¹⁷	195	7,8	Retrospectivo (1 año)	1,5/41	–
Pedersen-Bjergaard et al. ¹⁸	1.076	8,6	Retrospectivo (1 año)	1,3/37	104
Leckie et al. ¹⁹	243	9,1	Prospectivo (1 año)	0,98/34	42
UK Hypoglycaemia Study Group ²⁰					
<5 años de evolución	46	7,3	Prospectivo	1,1/22	35
>15 años de evolución	54	7,8	(9-12 meses)	3,2/46	29
Janssen et al. ²¹	31	7,2	Prospectivo (6 semanas)	–	160
Donnelly et al. ²²	94	8,3	Prospectivo (4 semanas)	–	42

hipoglucemias en ambos tipos de DM (nivel de evidencia A)^{6,7}. Un metaanálisis indica que la incidencia de hipoglucemias sintomáticas, nocturnas y graves es aproximadamente un 50% menor durante el tratamiento con insulina glargina que con insulina NPH²³. La insulina detemir también ha demostrado ocasionar menos episodios de hipoglucemias graves y nocturnas que la insulina NPH. Al comparar estas insulinas entre sí, el riesgo de hipoglucemia global fue similar con ambos tratamientos: 5,8 frente a 6,2 episodios/paciente/año para detemir y glargina, respectivamente (riesgo relativo= 0,94; intervalo de confianza [IC] del 96%: 0,71-1,25), la tasa de hipoglucemia nocturna fue de 1,3 episodios por paciente al año con ambas insulinas, y el riesgo de hipoglucemias graves fue excepcional²⁴. El tratamiento con bombas de infusión subcutánea continua de insulina parece mejorar el control metabólico y reducir al mismo tiempo las hipoglucemias.

Frecuencia de hipoglucemias en la diabetes mellitus tipo 2

Se ha comprobado que la frecuencia de hipoglucemias es inversamente proporcional a la HbA_{1c}, y aumenta con la duración de la terapia insulínica, la duración de la DM2 y la magnitud del déficit de secreción de insulina y de los defectos en las respuestas del glucagón. La frecuencia puede variar en función de los niveles de HbA_{1c} al inicio del ensayo, los objetivos glucémicos de cada estudio, la metodología empleada, la definición de hipoglu-

glucemia que cada grupo ha considerado, etc. Se cree que la incidencia de hipoglucemias está infraestimada debido a la variabilidad de la sintomatología que el cuadro clínico puede ocasionar, y pasa desapercibida en numerosas ocasiones¹³.

La causa más frecuente de hipoglucemia en este tipo de DM es yatrogénica, y obedece al empleo de secretagogos de insulina (sulfonilureas [SU] y glinidas), así como al tratamiento con insulina. Si el paciente con DM2 tiene un déficit de insulina, la predisposición a presentar hipoglucemias es similar a la de los pacientes con DM1. Esta aseveración no es compartida por todos los autores. En un trabajo reciente se comprobó que las tasas de hipoglucemias graves en pacientes con DM2 tratados con insulina eran muy inferiores a las que presentan los diabéticos con DM1 de menos de 5 años de evolución (0,2 y 1,1 episodios por sujeto/año, respectivamente; p <0,001)²⁰. En la tabla 4 se exponen las tasas de incidencia de hipoglucemias obtenida en varios ensayos clínicos en función del tratamiento administrado^{12,22,24,25-38}.

Los pacientes que realizan tratamientos en monoterapia junto con cambios en el estilo de vida, fármacos sensibilizadores (tiazolidindionas, metformina [MF]), inhibidores de las alfa-glucosidasas y fármacos con acción incretina (análogos del *glucagon like-peptide 1* [GLP-1] e inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 [DPP-4]), prácticamente no presentan hipoglucemias graves y tienen un

Tabla 4. Incidencia de hipoglucemia documentada en varios ensayos clínicos aleatorizados en la diabetes mellitus tipo 2 con las distintas terapias hipoglucemiantes

Estudio	Hipoglucemia grave (% de episodios por paciente/año)	Cualquier hipoglucemia (% de episodios por paciente/año)	
Metformina			
UK Prospective Diabetes Study Group ²⁵	0	4,2	
De Fronzo et al. ²⁶	0	0-2	
Kahn et al. (ADOPT study) ²⁷	0,1	11,6	
Tiazolidindionas			
Rosiglitazona	Charbonnel et al. ²⁸ /Kahn et al. (ADOPT study) ²⁷	0/0,1	<2/9,8
Pioglitazona	Brockley et al. ²⁹	0	<3
Inhibidores de las alfa-glucosidasas intestinales	Chiasson et al. ³⁰	0	0
Sulfonilureas			
Glibenclamida	UK Prospective Diabetes Study Group ¹² /Kahn et al. ²⁷	0,6/0,6	17,7/38,7
Glicacacida MR	Schernthaner et al. ³¹	0	3,7
Glimepirida	Schernthaner et al. ³¹	0	8,9
Varias	UK Hypoglycaemia Study Group ²⁰ /Donnelly et al. ²²	7/0,8	39
Glinidas			
Repaglinida	Rosenstock et al. ³² /Moses ³³	0/1,3	7
Nateglinida	Rosenstock et al. ³²	0	0
Incretinas			
Análogos de GLP-1	Amori et al. ³⁴	0	2,3
(-) DPP-4	Amori et al. ³⁴	0	1,1
Insulina regular			
	UK Prospective Diabetes Study Group ¹²	2,3	36,5
	Anderson et al. ³⁵	2,2	41,7
Análogos rápidos			
Lispro	Anderson et al. ³⁵	0,6	38,6
Aspártica	Home et al. ³⁶	0,88	ND
Glulisina	ND	ND	ND
Insulinas basales			
NPH	VA CSDM ³⁷ /Donnelly et al. ³⁸	0,02/0,35	16,50/16,37
Glargina	Rosenstock et al. ²⁴	0	6,2
Detemir	Rosenstock et al. ²⁴	0	5,8

Definición de hipoglucemia grave: situación de incapacidad que requiere la asistencia de otra persona para revertir el cuadro clínico. Gliclazida MR: gliclazida de liberación retardada; ND: no disponible; NPH: *neutral protamine Hagedorm*.

riesgo poco significativo de hipoglucemias sintomáticas⁶. El riesgo se eleva cuando estos fármacos se combinan con insulina o secretagogos. Se sabe que si aparecen hipoglucemias cuando los pacientes siguen tratamiento con inhibidores de las alfa-glucosidasas junto con insulina o secretagogos, deberán tomar pastillas de glucosa,

zumo de uva o miel para restaurar la normoglucemia, pues estos compuestos inhiben la absorción normal de la sacarosa y el almidón.

El tratamiento con SU sí confiere un riesgo significativo de hipoglucemia. Las tasas de hipoglucemia, definidas

por un valor <40 mg/dL (2,2 mmol/L) durante como mínimo 20 minutos, con sensores de monitorización continua de glucemia (CGMS), fueron del 14% en los pacientes con DM2 tratados con SU²⁰. Una base de datos del Reino Unido, que englobaba 719 consultas de medicina general, puso de manifiesto que en los pacientes que toman SU el riesgo anual de tener un diagnóstico registrado de cualquier episodio hipoglucémico es del 1,8% (el 2% para mayores de 65 años), y se cree que estas cifras están muy infraestimadas. La glibenclamida (gliburida) fue la SU que se asoció a un mayor riesgo. Según este estudio, el número de episodios registrados con gliclazida y glipizida fueron un 25 y un 40% menores que con glibenclamida, respectivamente³⁹. Se ha demostrado que glimepirida, SU de tercera generación, ocasiona menos hipoglucemias que glibenclamida, pero no que la gliclazida de liberación retardada³¹.

Parece también que las tasas de hipoglucemia son menores con las metiglinidas o glinidas (repaglinida y nateglinida) que con las SU³³. Sin embargo, otro estudio realizado en pacientes con DM2, aleatorizado, doble ciego y de un año de duración, concluyó que glibenclamida y repaglinida tienen una potencia y unas tasas de hipoglucemia similares⁴⁰. Cuando se omite una comida, y por ende la toma de repaglinida, se producen menos hipoglucemias que cuando se ha tomado glibenclamida. Por tanto, repaglinida puede tener ventajas en el tratamiento si la pauta de comidas de los pacientes es irregular. La nateglinida es menos potente que la repaglinida y no suele dar lugar a hipoglucemias³².

Los datos relativos a los episodios graves de hipoglucemia en los pacientes tratados con insulina en la DM2 son muy discrepantes según los distintos estudios, en función de la duración de la DM y del tratamiento. Los porcentajes de hipoglucemia graves encontrados en los estudios ACCORD², ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation)³ y VADT⁴, en función de si los pacientes seguían una terapia intensiva o convencional, fueron los siguientes: 16,2 frente a 5,1%, 2,7 frente a 1,5%, y 21 frente a 10%, respectivamente. Según la base de datos de Diabetes audit And Research in Tayside Scotland/Medicines Monitoring Unit Collaboration (DARTS-MEMO)²², la tasa de pacientes/año fue del 7,3%, muy parecida a la señalada por el UK Hypoglycaemia Study Group²⁰, del 7%. Sin embargo, en el estudio UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS), el 2,3% de los pa-

cientes tratados con insulina presentó uno o más episodios al año de hipoglucemia grave, mientras que la incidencia de cualquier episodio de hipoglucemia al año fue del 36,5%¹². Donnelly et al. observaron un promedio de 16 episodios anuales de hipoglucemias sintomáticas en pacientes con DM2³⁸. Las hipoglucemias que pasan desapercibidas son más frecuentes de lo que supuestamente se cree en los pacientes con ambos tipos de DM, y la utilización de técnicas nuevas, como los CGMS, así lo han puesto de manifiesto²⁰ (figura 2).

Medidas de valoración del riesgo de hipoglucemia

La HbA_{1c} no es el más completo de los marcadores del grado de glucemia, ya que no refleja la variabilidad glucémica⁶. Se sabe que los pacientes diabéticos con la misma HbA_{1c} pueden presentar patrones glucémicos totalmente diversos (figura 2). Este parámetro tiene una correlación significativa con las hiperglucemias futuras, pero no con las hipoglucemias⁴¹, de ahí que sea recomendable utilizar otros parámetros que informen acerca de la variabilidad glucémica del paciente.

Kilpatrick et al., tras estudiar los datos del estudio DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial)¹¹, observaron que el incremento de 18 mg/dL en la glucemia plasmática media se asociaba a un descenso de 1,05 veces del riesgo de hipoglucemia grave, mientras que el aumento de 18 mg/dL en la desviación estándar (DE) producía un incremento del riesgo de 1,07 veces, y éste se mantuvo tras hacer el ajuste por la HbA_{1c} de los pacientes⁴². Estos datos sugieren que el estudio de la DE en los pacientes es un parámetro superior a la glucemia plasmática media y a la HbA_{1c} para estimar el riesgo de hipoglucemias graves, tanto nocturnas como diurnas. El estudio demostró también que tan sólo el 7% de las hipoglucemias graves pueden prevenirse en los pacientes a partir de variables conocidas. Gold et al., utilizando un modelo estructural en el que incluían la historia de hipoglucemias graves y las que pasaban desapercibidas, junto con una alteración de la regulación autónoma en los pacientes, consiguieron predecir hasta un 18% de las hipoglucemias graves⁴³.

Kovatchev et al. han diseñado un modelo matemático capaz de explicar, de forma prospectiva, hasta el 40% de los episodios graves en los 6 meses posteriores al análisis de los datos glucémicos procedentes de los medidores de glucemia capilar de sus pacientes⁴¹. Se trata de la

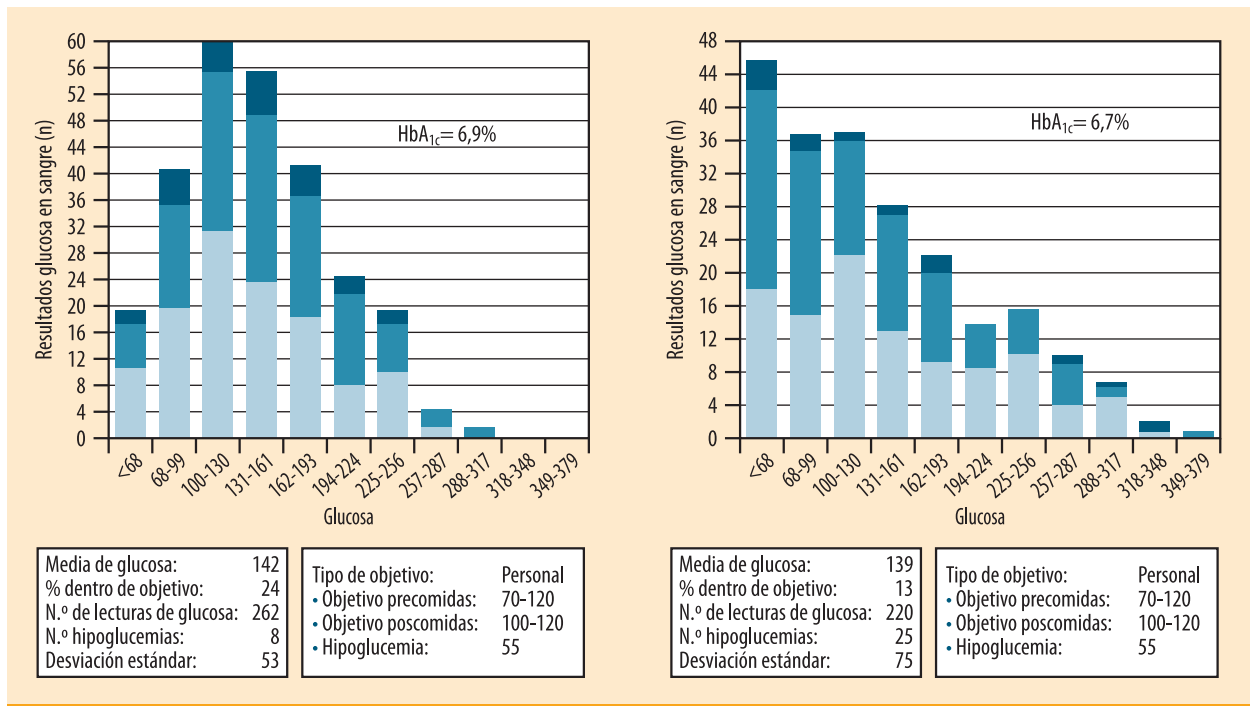


Figura 2. Gráficos de gestión de datos glucémicos In Touch (One Touch Ultra Smart® LifeScan, Milpitas CA). La HbA_{1c} no guarda ninguna correlación con las hipoglucemias. Estos datos demuestran patrones glucémicos totalmente diferentes en pacientes con glucemias medias y niveles de HbA_{1c} prácticamente similares. La HbA_{1c} tiene una correlación significativa con las hiperglucemias futuras, pero no con las hipoglucemias

valoración del índice LBG (Low Blood Glucose Index) que integra, en un único valor, la frecuencia y la extensión o la magnitud de las glucemias en «rango bajo» de los pacientes, y representa el peso medio de todas las lecturas de las glucemias bajas. En los pacientes con historia de hipoglucemias graves se obtuvo un índice LBG significativamente mayor que en los que no las habían presentado ($p < 0,0005$). El LBG puede obtenerse por medio de sistemas adaptados para su cálculo, como el Accu-Chek Smart Pix® (de Roche Diagnostics). Para realizar un cálculo preciso de este índice bastará aproximadamente con 130 lecturas de glucemia capilar, lo cual se consigue en 4-5 semanas realizando un mínimo de 3-4 controles de glucemia diarios. Su cuantificación puede ayudar a predecir de forma prospectiva un gran número de episodios hipoglucémicos graves inminentes, lo que tiene implicaciones clínicas y educativas claras. Cox et al. demostraron que este parámetro puede ayudar a los clínicos y a los pacientes a promover ciertos cambios para evitar esas hipoglucemias, como aumentar el umbral de vigilancia, realizar más autoanálisis, estar más atentos a los signos de alarma, reducir las dosis de insulina, modificar las dianas terapéuticas, etc.⁴⁴.

Consecuencias a largo plazo

Las complicaciones potenciales de las hipoglucemias graves, particularmente las que cursan con coma o crisis epilépticas, han sido siempre motivo de preocupación. La reducción transitoria de las funciones cognitivas puede afectar a ciertas actividades diarias de enorme trascendencia, como la conducción. La posibilidad de presentar una lesión cerebral a largo plazo se ha observado y descrito en estudios realizados tanto en animales como en seres humanos⁴⁵. Los hallazgos anatomopatológicos incluyen la gliosis y la desmielinización. En algunos ensayos se ha observado una relación entre mortalidad e hipoglucemia grave, de modo que se ha señalado como la causa de mortalidad en el 2-4% de los pacientes⁴, y en otros, como causa de demencia⁴⁶. En los estudios DCCT¹¹ y DCCT/EDIT¹ se llevó a cabo una valoración neuropsicológica, tanto al inicio del ensayo como en los años 2, 5, 7, 10 y 18 de seguimiento. La terapia intensiva, con el aumento asociado de hipoglucemias graves, no se relacionó con alteraciones neuropsicológicas. En un subanálisis de los pacientes que habían tenido entre 1 y 5 ($n = 314$) o más de 5 episodios ($n = 23$) de coma o crisis epilépticas, no

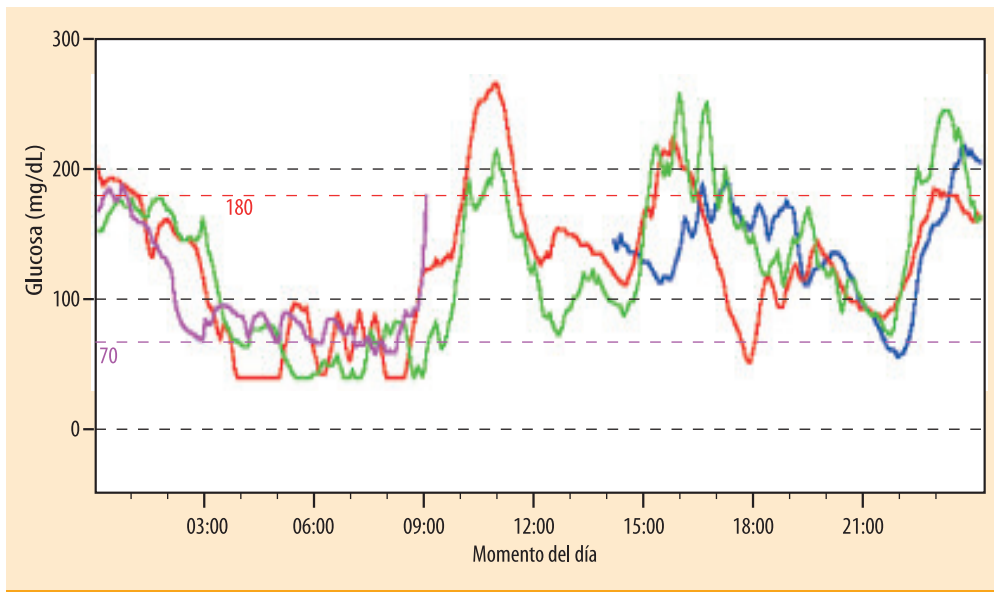


Figura 3. Hipoglucemias nocturnas inadvertidas en un paciente con DM1. Registro con sensor de monitorización continua de glucemia (CGMS) Medtronic®

se hallaron diferencias respecto al grupo que no había presentado ningún episodio ($n=1.045$). Estos hallazgos fueron enormemente tranquilizadores y confirmaron lo señalado previamente en otros estudios. Así pues, las hipoglucemias secundarias a la terapia intensiva no causan alteraciones neuropsicológicas en los adultos (nivel de evidencia B)⁶. A pesar de esta aseveración, es necesario poner un empeño especial en minimizar las hipoglucemias graves y recurrentes.

En cuanto a las consecuencias económicas, hay datos que indican que las personas con DM pierden un promedio de 3 días laborales después de presentar un episodio grave⁴⁷. Las referencias de la base de datos DARTS-MEMO²² ponen de manifiesto que el 28% de los episodios graves terminan con la hospitalización del paciente, y los índices de estancia media hospitalarios oscilan entre 4,4 y 9,5 días⁴⁷.

Prevención y tratamiento

El primer punto que cabe tener en cuenta en la prevención de las hipoglucemias en los pacientes con DM es la individualización de los objetivos glucémicos, teniendo en cuenta el tipo de diabetes, los años de evolución, las complicaciones crónicas, los horarios de trabajos, los hábitos de vida y el desarrollo de cuadros previos de hipoglucemia grave⁶. Una vez marcados los objetivos, es imprescindible llevar a cabo una educación exhaustiva de los pacientes con un apoyo profesional riguroso, para lograr un control metabólico excelente con el mínimo ries-

go de hipoglucemias. En los individuos de riesgo, mediante el registro diario frecuente (5-7 mediciones) de la glucemia capilar, que incluya la valoración nocturna, se podrían diagnosticar muchas hipoglucemias inadvertidas y facilitar su prevención y tratamiento. Los individuos con hipoglucemias inadvertidas o que hayan presentado uno o más episodios de hipoglucemias graves deben elevar sus objetivos glucémicos para reducir el riesgo de futuros episodios (nivel de evidencia B). No dudaremos en emplear los sistemas CGMS ante la sospecha de hipoglucemias inadvertidas y/o nocturnas (figura 3).

Todos los pacientes deben conocer los síntomas, los signos y el manejo de las posibles hipoglucemias que pudieran presentar. Se les advertirá que la sintomatología de la hipoglucemia puede cambiar con el tiempo, y a sus familiares se les enseñará cómo administrar el glucagón. Otras medidas incluyen no dormir solos en casa para poder ser atendidos en caso de presentar una hipoglucemia nocturna grave, evitar dormirse durante el día si no tienen una persona cerca que los vigile, y registrar de manera programada la glucemia nocturna⁶.

En cuanto a los objetivos terapéuticos del control metabólico de los pacientes, hay que individualizar las estrategias. Los pacientes jóvenes con DM poco evolucionada pueden beneficiarse de un control glucémico más estricto ($HbA_{1c} < 6,5\%$) si éste se puede alcanzar de forma segura. Por el contrario, en los pacientes con una esperanza de vida limitada, antecedentes de hipoglucemia

grave, comorbilidad significativa o enfermedad arteriosclerótica manifiesta, es razonable plantearse objetivos más conservadores.

Durante el tratamiento no se recomienda la ingestión incontrolada de alimentos o de azúcares simples sin cuantificar, porque tienden a causar cifras elevadas de glucemia plasmática y pueden alterar el control metabólico durante varias horas¹³. Cuando se presenten en los periodos interprandiales o la sintomatología sea florida, la recomendación es la toma de una cantidad de glucosa de 15-20 g, cuyos efectos se observarán al cabo de 15 minutos (nivel de evidencia A)⁶. La prueba se deberá repetir a los 15 minutos y se volverán a tomar 15 g si no se han conseguido los objetivos de elevación de la glucemia (nivel de evidencia B). Aunque el tratamiento de elección sea la glucosa pura, cualquier alimento que contenga hidratos de carbono (se recomienda la sacarosa o el azúcar común) elevará el nivel de glucemia en sangre. No hay evidencias que apoyen la toma de gel de glucosa administrado por vía oral, ya que la absorción a través de la mucosa es muy limitada⁵. La adición de proteínas a los hidratos de carbono no afectará a la respuesta glucémica ni evitará la aparición posterior de hipoglucemia. En cambio, la adición de grasa puede retardar primero la respuesta glucémica y después prolongarla. Dado que la respuesta glucémica a la glucosa oral es transitoria (menos de 2 horas en un modelo de hipoglucemia inducida por insulina realizado en pacientes con DM1), después de un episodio que ha requerido la ingestión de hidratos de carbono se recomienda ingerir una comida mixta ligera, si no le correspondiese una de las tomas dietéticas habituales (nivel de evidencia E)⁶.

Conclusiones

Los regímenes de tratamientos intensivos actuales con insulina, antidiabéticos orales, o una combinación de ambos, a veces provocan un relativo o absoluto exceso de insulina en los pacientes y dan lugar a hipoglucemias yatrogénicas. La valoración de la incidencia de esta entidad es muy heterogénea por la falta de uniformidad entre los estudios, al no valorar éstos exactamente las mismas premisas. Unas veces es el punto de corte, otras es la propia definición de hipoglucemia la que difiere según los distintos autores. Pero este hecho no resta validez a las tasas tan elevadas de hipoglucemia existentes en nuestros pacientes. Por ello, es preciso que el médico realice un buen enfoque del tratamiento diabetológico de

Consideraciones prácticas

- Actualmente se considera 70 mg/dL (3,9 mmol/L) la cifra que define el comienzo de una hipoglucemia, mientras que 54 mg/dL (3,0 mmol/L) indica el nivel a partir del cual se considera una hipoglucemia con relevancia clínica.
- La frecuencia de hipoglucemias aumenta con la duración de la diabetes y su tratamiento, y es inversamente proporcional a la HbA_{1c}. En el seguimiento del paciente diabético es recomendable utilizar, además de la HbA_{1c} y las glucemias medias, otros parámetros que informen acerca de la variabilidad glucémica, como la desviación estándar y el índice LBGi.
- Es extremadamente importante evitar las hipoglucemias graves con la realización de más autoanálisis, estando más atentos a los signos de alarma, reduciendo las dosis de insulina, modificando las dianas terapéuticas, etc.

sus pacientes, estableciendo los objetivos glucémicos según su estado metabólico, que conozca bien todas las medicaciones antidiabéticas que emplea y proporcione a sus pacientes el conocimiento suficiente para evitar, en lo posible, situaciones comprometidas. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

P. Martín Vaquero ha recibido honorarios por charlas, escritos y/o consultoría de Abbott, GSK, Lilly, Medtronic, MSD, Novartis, NovoNordisk, Roche, Sanofi-aventis, Infociencia, Euro-medice, Wolters Kluwer Health, Genetics Europe y Grupo Ars XXI de Comunicación. B. Barquiel Alcalá, M.A. Puma Duque y A. Lisbona Catalán declaran no tener ningún conflicto de interés en la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med.* 2007;356:1842-52.
2. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-59.
3. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. The ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-72.
4. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in Veterans with Type 2 Diabetes. VADT. *N Engl J Med.* 2009;360:1-11.
5. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. *Diabetes.* 2005;54:3592-601.

6. American Diabetes Association. Committee Reports and Consensus Statements. Workgroup on hypoglycemia: defining and reporting hypoglycaemia in diabetes: a report of the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2005;28:1245-49.
7. Bhattacharyya OK, Estey EA, Cheng AY. Update on the Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines. *Can Fam Physician*. 2009;55:39-43.
8. Whipple AO, Elliott RH. The repair of abdominal incisions. *Ann Surg*. 1938;108(4):741-56.
9. European Agency for Evaluation of Medicinal Products (EMA). Note for guidance on clinical investigation of medical products in the treatment of diabetes mellitus. 2006. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/10800en.pdf>
10. Schwartz NS, Clutter WE, Shah SD. Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the thresholds for symptoms. *J Clin Invest*. 1987;79:777-81.
11. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1997;46:271-86.
12. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
13. Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24:87-92.
14. Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtson I, Binder C. Symptomatic hypoglycaemia in 411 type 1 diabetic patients. *Diabet Med*. 1991;8:217-22.
15. MacLeod KM, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W, et al. Frequency and morbidity of severe hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients. *Diabet Med*. 1993;10:238-45.
16. Muhlhauser I, Overmann H, Bender R, Bott U, Berger M. Risk factors for severe hypoglycaemia in adult patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 1998;41:1274-82.
17. Ter Braak EWMT, Appelman AMMF, Van de Laak MF, Stolk RP, Van Haeften TW, Erkelens DW. Clinical characteristics of type 1 diabetic patients with and without severe hypoglycaemia. *Diabetes Care*. 2000;23:1467-71.
18. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, Wallace TM, Jorgensen HV, Matthews DR, et al. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. *Diab Metab Res Rev*. 2004;20:479-86.
19. Leckie AM, Graham MK, Grant JB, Ritchie PJ, Frier BM. Frequency, severity, and morbidity of hypoglycaemia occurring in the workplace in people with insulin-treated diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:1333-8.
20. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007;50:1140-7.
21. Janssen MMJ, Snoek FJ, De Jongh RT, Casteleijn S, Deville W, Heine RJ. Biological and behavioural determinants of frequency of mild, biochemical hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes on multiple insulin injection therapy. *Diab Metab Res Rev*. 2000;16:157-63.
22. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, et al. For the DARTS/MEMO Collaboration. Frequency and predictors of hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes: a population-based study. *Diab Med*. 2005;22:749-55.
23. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycaemia risk with insulin glargina: a meta-analysis comparing insulin glargina with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(4):950-5.
24. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Scherthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargina when administered as add-on to glucose-lowering drug in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51:408-16.
25. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.
26. De Fronzo RA, Goodman AM; Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995;333:541-9.
27. Kahn S, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. ADOPT study group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355:2427-43.
28. Charbonnel B, Lsnqvist F, Jones NP, Abel MG. Rosiglitazone is superior to glyburide in reducing fasting plasma glucose after 1 year of treatment in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 1999;48 Supl 1:114A.
29. Brockley MR, Schneider RL. The onset of blood glucose response in patients with type 2 diabetes treated with pioglitazone. *Diabetes*. 2000;49 Supl 1:99A.
30. Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1994;121:928-35.
31. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, et al. Guide study: double blind comparison of once-daily glicazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest*. 2004;34:535-42.
32. Rosenstock J, Hassman DR, Maddar RDB, Farrell J, Khutoryansky N, Hale PM. Repaglinide versus nateglinide monotherapy. *Diabetes Care*. 2004;27:1265-70.
33. Moses R. A review of clinical experience with the prandial glucose regulator, repaglinide, in the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2000;1:1455-67.
34. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298:194-206.
35. Anderson JH, Brunelle RL, Keohane P. Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 1997;157:1249-55.
36. Home PD, Lindholm A, Hylleberg B, Round P. Improved glycemic control with insulin aspart. *Diabetes Care*. 1998;21:1904-9.
37. Abraira C, Colwell JA, Nuttall FQ, Sawin CT, Nagel NJ, Comstock JP, et al. The VA CSDM Group Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes (VA CSDM). *Diabetes Care*. 1995;18:1113-23.
38. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes: a population based study. *Diabet Med*. 2005;22:449-55.
39. Van Staa T, Abenheim L, Monette J. Rates of hypoglycemia in users of sulphonylureas. *J Clin Epidemiol*. 1997;50:735-41.
40. Damsbo P, Clauson P, Marbury TC, Windfeld K. A double-blind randomized comparison of meal-related glycaemic control by repaglinide and glyburide in well-controlled type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1999;22:789-94.
41. Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Young-Hyman D, Schlundt D, Clarke W. Assessment of risk for severe hypoglycaemia among adults with IDDM: validation of the low blood glucose index. *Diabetes Care*. 1998;21:1870-5.
42. Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, Atkin L. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2007;50:2553-61.
43. Gold AE, Gold AE, Frier BM, MacLeod KM, Deary IJ. A structural equation model for predictors of severe hypoglycaemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1997;14:309-15.
44. Cox D, Gonder Frederick L, Ritterband L, Clarke W, Kovatchev B. Prediction of severe Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2007;30:1370-3.
45. Northam EA, Rankins D, Lin A, Wellard RM, Pell GS, Finch SJ, et al. Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset. *Diabetes Care*. 2009;32:445-50.
46. Anderson P. Hypoglycemia increases dementia risk in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2009;301:1565-72.
47. Davis RE, Morrissey M, Peters JR, Wittrup-Jensen K, Kennedy-Maertin T, Currie CJ. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1477-83.