

La hipoglucemia es uno de los principales factores limitantes para el buen control de la glucemia en los pacientes diabéticos ya sean de tipo 1 o 2. Su frecuencia va estrechamente asociada al uso de insulinas y secretagogos (sulfonilurea, metiglinidas), especialmente en aquellas personas con enfermedad de larga evolución y terapia intensiva.

Su prevalencia en pacientes DM2 insulino dependientes se ha estimado recientemente en 19,3 (95 % CI 19,1-19,6) eventos/paciente-año para cualquier tipo de hipoglucemia, en 3,7 (95 % CI 3,6-3,8) eventos/paciente-año para hipoglucemias nocturnas y en 2,5 eventos/paciente-año (95 % CI 2,4-2,5) para hipoglucemias severas¹.

Definición y clasificación

La guía de práctica clínica Canadian Diabetes Association define la hipoglucemia con la tríada de Whipple²:

1. Aparición de síntomas autonómicos o neuroglucopénicos.
2. Un nivel bajo de glucemia (< 72 mg/dl o < 4,0 mmol/l) para pacientes tratados con insulina o secretagogos.
3. Mejoría sintomática de la hipoglucemia tras la terapia con hidratos de carbono.

La American Diabetes Association establece el nivel de glucemia para definir la hipoglucemia en adultos en 70 mg/dl (3,9 mmol/l)³.

En la Tabla 1 podemos observar la clasificación de la gravedad de las hipoglucemias.

Tabla 1 Clasificación de la gravedad de la hipoglucemia

ADA-EASD (2017)	Glucemia	Descripción	Canadian Diabetes Association (2013)
Nivel de alerta glucémico (Nivel 1)	< 70 mg/dL (3,9 mmol/L)	Nivel suficientemente bajo como para tratar con carbohidratos de acción rápida y realizar ajuste posológico de los hipoglucemiantes	Hipoglucemia leve: Síntomas autonómicos presentes. El paciente suele poder autotratarse
			Hipoglucemia moderada: Síntomas autonómicos y neuroglucopénicos. El paciente suele poder autotratarse
Hipoglucemia clínicamente significativa (Nivel 2)	< 54 mg/dL (3,0 mmol/L)	Nivel suficientemente bajo como para indicar hipoglucemia seria y clínicamente importante como para ser reportada en ensayos clínicos	Hipoglucemia severa: GB habitualmente < 50 mg/dL (2,8 mmol/L). requiere ayuda externa para su recuperación
Hipoglucemia severa (Nivel 3)	No existe punto de corte definido	Hipoglucemia asociada a disfunción cognitiva severa que requiere ayuda externa	

Los episodios de hipoglucemia inadvertida y el haber padecido uno o más episodios de hipoglucemia severa aconsejan un cambio en la medicación. **GRADO D.**

En los pacientes tratados con insulina que presentan una hipoglucemia inadvertida o un episodio de hipoglucemia clínicamente significativa se les debe aconsejar elevar sus objetivos glucémicos para evitar hipoglucemias durante al menos varias semanas y, de esta manera, revertir parcialmente la hipoglucemia inadvertida y el riesgo de futuros episodios. **GRADO A.**

Síntomas de sospecha y clínica

- Síntomas autonómicos/adrenérgicos/neurogénicos: sudoración, palpitaciones, palidez, temblor, hormigueo, ansiedad, hambre, náusea, debilidad y sueño.

- Síntomas neurológicos/neuroglucopénicos: confusión, mareos, agresividad, visión borrosa, dolor de cabeza, disartria, falta de concentración, convulsiones y coma.

Etiología y prevención

Las sulfonilureas representan en España alrededor del 25 % de los fármacos orales prescritos para diabetes tipo 2, mientras que la prescripción de insulinas se sitúa entorno al 20 % de prescripción hipoglucemiante⁴.

Asimismo, de entre todas las consultas a urgencias hospitalarias por efectos adversos farmacológicos, insulina y secretagogos se sitúan entre los grupos más prevalentes⁵.

El tratamiento intensivo dirigido a mantener la glucosa normal incrementa el riesgo de hipoglucemia.

La cinética de las sulfonilureas es variable destacando, dentro de las de segunda generación, la glibenclamida como fármaco más inductor de hipoglucemias.

Es importante conocer la farmacocinética de cada una de las formas de insulina en la toma de decisiones terapéuticas. La insulina regular actúa rápidamente, pero es de vida corta y produce hipoglucemias relativamente predecibles, mientras que las insulinas de acción larga como la NPH (Neutral Protamina Hagedorn), tiene características cinéticas más variables.

Las altas dosis de insulina regular, sin embargo, se comportan a menudo con cinéticas también impredecibles⁶. Los análogos de acción ultralenta (Detemir, Glargina U100, Glargina U300 y Degludec) suelen tener un perfil de hipoglucemias más bajo con respecto a las anteriores.

En la Tabla 2 podemos observar las principales causas que predisponen al desarrollo de hipoglucemias.

A los pacientes en riesgo potencial de sufrir hipoglucemias, se les debe preguntar por las hipoglucemias sintomáticas o asintomáticas en cada visita. **GRADO C.**

En los individuos tratados con insulinas y secretagogos, la automedida de glucemia capilar puede ser una buena herramienta para planificar dietas, ejercicio, disminuir hipoglucemias y ajustar medicación (sobre todo insulina prandial).

Los monitores continuos de glucosa (MCG) pueden ser una herramienta útil ante hipoglucemias inadvertidas o frecuentes, aunque no se ha demostrado su eficacia para la prevención de las severas. **GRADO C.**

Tabla 2 Causas asociadas a hipoglucemias

Factores de riesgo relacionados a hipoglucemia	Edad avanzada, polimedicación, discapacidad intelectual o cognitiva, trastornos malabsortivos y reducción de la ingesta (p. ej. por enfermedad o pruebas médicas), mala hidratación, errores de prescripción, insulino terapia de larga evolución, insuficiencia renal, neuropatía, sobredosis accidental o autoinflingida, actividad física, consumo de alcohol
Interacciones medicamentosas más relacionadas con hipoglucemias^{6,7,8}	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, beta bloqueantes no vasodilatadores (atenolol, metoprolol y propranolol), fibratos, trimetoprim-sulfametoxazol, levofloxacino, ciprofloxacino, miconazol, ranitidina

La hemoglobina glucosilada (HbA1c) no proporciona información de la variabilidad de la glucemia ni de la hipoglucemia. En pacientes propensos a variabilidad glucémica, especialmente con DM1 o DM2 con deficiencia grave de insulina, el control glucémico se evalúa mejor con la combinación de resultados obtenidos por la automedida de glucemia capilar y la HbA1c.

La medición simultánea de péptido C e insulina puede utilizarse para diferenciar entre fuentes endógenas (insulinoma o uso de medicamentos que aumenten la secreción de insulina como las sulfonilureas) y fuentes exógenas (administración de insulina).

La prevención de hipoglucemias graves incluye medidas como la educación diabetológica, informar sobre los factores de riesgo y la modificación de pautas o fármacos. Algunos algoritmos de ayuda a la decisión individualizada del tratamiento incluyen la probabilidad de presentar hipoglucemia como un elemento decisorio más.

La hipoglucemia grave puede causar un daño grave a la persona con diabetes o a otras personas, especialmente si causa caídas o accidentes de tráfico.

Para las personas que realicen ejercicio se recomienda el consumo de glucosa antes y durante el mismo (si es prolongado) y realizar controles posteriores.

El nivel de seguridad para las persona que conduzcan turismos o motocicletas es de GB \geq 90 mg/dL (\geq 5,0 mmol/L). En caso de conducción continuada, se aconseja reevaluar cada 4 horas y llevar siempre consigo hidratos de carbono de absorción rápida.

Paciente anciano

El paciente anciano es especialmente vulnerable a padecer hipoglucemias clínicamente significativas por su falta de habilidad en reconocer los síntomas característicos y en comunicar sus necesidades⁹. Se les debe enseñar a reconocerlas y tratarlas así como a ajustar los objetivos glucémicos y el tratamiento farmacológico. **GRADO B.**

Enseñar a monitorizar la glucosa, a manejar el ejercicio, a reajustar la medicación, y a tomar decisiones dietéticas apropiadas (como tomar un suplemento en el resopón para evitar la hipoglucemia nocturna) puede mejorar el número de acontecimientos adversos.

Algunos estudios sugieren una relación entre el número de hipoglucemias graves y un deterioro intelectual. En un subestudio del ACCORD realizado en pacientes tipo 2 se ha observado una relación con las hipoglucemias graves y la aparición de demencia. Las hipoglucemias severas en este mismo estudio ACCORD¹⁰ se asociaron tanto para la rama de intervención como para el grupo placebo con un incremento en la mortalidad, aunque el mecanismo subyacente no queda claro y parece no estar directamente relacionado con los niveles de glucemia.

Se aconseja valoración cognitiva y vigilancia estrecha de las hipoglucemias si el profesional detecta una afectación o declive cognitivo. **GRADO B.**

Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento de la hipoglucemia se basa en detectarla y tratarla lo más rápidamente posible para alcanzar un nivel seguro de glucemia basal, aliviar rápidamente los síntomas derivados y alejar el riesgo de secuelas.

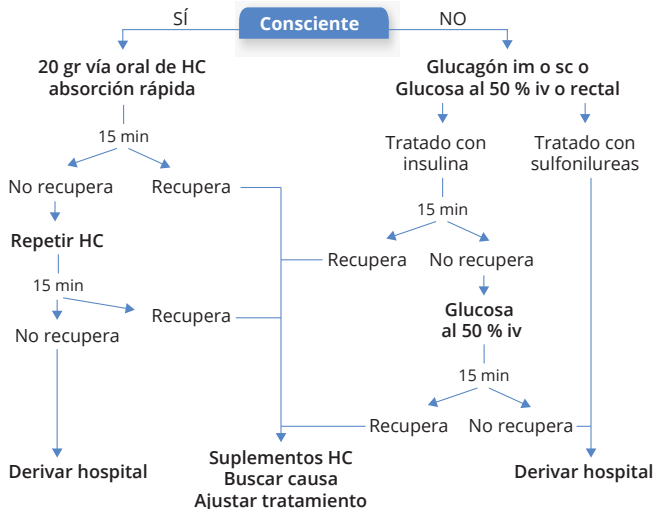
Es importante evitar el sobretreatmento puesto que puede motivar una hiperglucemia de rebote y ganancia de peso.

En la Tabla 3 y en la Figura 1 se resume el tratamiento de la hipoglucemia y el algoritmo de actuación.

Tabla 3 Tratamiento de la hipoglucemia

1. **Reconocer** los síntomas autonómicos y neuroglucopénicos.
2. **Confirmar**, si es posible (glucemia basal < 72 mg/dL o < 4,0 mmol/L).
3. **Diferenciar** leve-moderada de severa:
 - **Hipoglucemia leve a moderada:**
 - Ingesta oral de 15-20 g de carbohidratos; preferiblemente glucosa o sacarosa en tabletas/solución más que zumos de naranja y glucosa en gel. **GRADO B.**
 - Reevaluar y volver a tratar en 15 minutos si la glucemia basal < 72 mg/dL o < 4,0 mmol/L. **GRADO D.**
 - Dar glucosa oral pura si el paciente está tomando un inhibidor de las alfa-glucosidasas (acarbosa, miglitol).
 - **Hipoglucemia severa** en una persona consciente:
 - Ingesta oral de 20 g carbohidratos; preferiblemente glucosa o equivalente.
 - Reevaluar y volver a tratar con 15 gr en 15 minutos si la glucemia basal < 72 mg/dL o < 4,0 mmol/L. **GRADO D.**
 - **Hipoglucemia severa** en una persona inconsciente:
 - No acceso a vía EV: 1 mg de glucagón SC o IM. Las personas cuidadoras tienen que llamar al servicio de emergencias y comentarlo con su médico lo más pronto posible (**GRADO D**). Se recomienda enseñar el uso del glucagón a los familiares y cuidadores si existe riesgo repetido de hipoglucemias severas. **GRADO D.**
 - Acceso EV: 10-25 g (20-50 cc de suero glucosado al 50 %) de glucosa EV en 1-3 minutos. **GRADO D.**
4. **Comer.** Una vez revertida la hipoglucemia, el individuo debe comer dentro de su orden habitual para evitar hipoglucemias repetidas (**GRADO D**). Si la siguiente comida dista más de 1 hora se recomienda tomar un snack (que incluya 15 g de carbohidratos y alguna fuente proteica) (**GRADO D**).

Figura 1 Algoritmo del manejo de la hipoglucemia en función del estado de consciencia



Bibliografía

1. Khunti K, Alsifri S, Aronson R, et al. Rates and predictors of hypoglycaemia in 27,585 people from 24 countries with insulin treated type 1 and type 2 diabetes: the global HAT study, *Diabetes Obes Metab*. 2016 Sep; 18(9): 907-915.
2. Clayton D, Woo V, Yale JF, et al. Hypoglycemia Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: pharmacologic management of type 2 diabetes. *Can J Diabetes* 2013;37:S69-S71.
3. Standards of Medical Care in Diabetes-2017. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):S53-S55.
4. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Mauricio D. Glycaemic control and antidiabetic treatment trends in primary care centres in patients with type 2 diabetes mellitus during 2007-2013 in Catalonia: a population-based study, *BMJ Open* Oct 2016, 6(10) e012463.
5. Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, et al. US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013-2014. *JAMA*. 2016 Nov 22;316(20):2115-2125.
6. Escorcia S. Hipoglucemia por fármacos antidiabéticos, *Revista de Endocrinología y Nutrición* Vol. 17, No. 3 Julio-Septiembre 2009:120-128.
7. Fonseca VA. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism, *Curr Med Res Opin*. 2010 Mar;26(3):615-29.
8. Parekh TM, Raji M, Lin Y, Tan A, Kuo Y, Goodwin JS. Hypoglycemia After Antimicrobial Drug Prescription for Older Patients Using Sulfonylureas. *JAMA Intern Med*. Published online September 01, 2014. DOI:10.1001/jamainternmed.2014.3293.
9. Shorr R, Ray W, Daugherty J, et al. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med* 1997;157:1681-1686.
10. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al.; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376:419-430.