

## PREGUNTA 51:

# ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE ELECCIÓN EN LAS PERSONAS CON HIPOGLUCEMIA?

## AUTORES

- Manuel Antonio Ruiz Quintero *Centro de salud de Agust. Alicante*
- Clementina Sánchez Pardo *Centro de atención primaria Canaletes. Cerdanyola del Vallès (Barcelona)*

■ Marzo 2021 (Última revisión)

## INTRODUCCIÓN

La hipoglucemia es el principal factor limitante del control de la glucemia tanto en la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), donde la terapia intensiva incrementa más de tres veces las hipoglucemias graves, como en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), en especial en los pacientes con más de diez años de evolución tratados con insulina o secretagogos<sup>1</sup>.

La frecuencia de episodios hipoglucémicos depende del tipo de diabetes y del tratamiento hipoglucemiante empleado, valorándose un bajo índice de hipoglucemia como una ventaja a la hora de elección de un fármaco hipoglucemiante. Los factores de riesgo individuales que predisponen a la hipoglucemia son la edad avanzada y la presencia de insuficiencia renal.

Las hipoglucemias prolongadas o graves pueden producir cambios cognitivos definitivos, siendo la asociación entre las hipoglucemias graves y la demencia una relación bidireccional<sup>2</sup>.

La prevención de hipoglucemias graves incluye medidas que ya fueron desarrolladas en la anterior Guía de actualización en DM2<sup>1</sup>, haciendo especial hincapié en la importancia de la educación diabetológica y la utilización de pautas o fármacos con menor riesgo de producir hipoglucemias<sup>3</sup>.

La HbA<sub>1c</sub> no proporciona información de la variabilidad de la glucemia ni de la hipoglucemia. En pacientes propensos a variabilidad glucémica, especialmente DM1 o DM2 con deficiencia de insulina severa, el control glucémico se evalúa mejor con la combinación de resultados obtenidos por automedición de la glucemia (AMG) y la HbA<sub>1c</sub><sup>4</sup>.

La monitorización continua de glucosa (MCG) o la monitorización flash de glucosa (MFG) en DM1, independientemente del tipo de tratamiento con insulina, multidosis insulina (MDI) o infusión subcutánea continua de insulina (ISCI), mejora el control glucémico y disminuye la incidencia de hipoglucemias. Estos beneficios se correlacionan con el tiempo de uso del dispositivo y/o con el número de escaneos en la MFG<sup>5</sup>.

En un metaanálisis<sup>6</sup> que comparó AMG con MCG, esta última mostró mejoría en los niveles de glucosa en sangre, la HbA<sub>1c</sub> y menor número de hipoglucemias.

El uso de MFG en DM1 y DM2 se asoció con una reducción de la HbA<sub>1c</sub> (-0,26 %); además, se encontró una disminución del tiempo por debajo de 70 mg/dl (-0,60 horas/día; p = 0,04). En contrapunto, el uso de la AMG no presentó ningún cambio estadísticamente significativo en la HbA<sub>1c</sub><sup>7</sup>.

La hipoglucemia grave se asocia con un mayor riesgo de resultados cardiovasculares y mortalidad por todas las causas. Los resultados significativos de los análisis de dosis-respuesta, temporales y de sensibilidad pueden sugerir la posibilidad de una causalidad directa entre la hipoglucemia grave y los resultados

cardiovasculares y la mortalidad <sup>8</sup>.

La hipoglucemia da como resultado alteraciones del ECG asociadas con un mayor riesgo de arritmia cardíaca que se asocia con un aumento de los eventos cardiovasculares y la mortalidad<sup>9</sup>.

## TRATAMIENTO

Clasificar la hipoglucemia en niveles (nivel 1, nivel 2, nivel 3) favorece la elección del tratamiento en base a dicha clasificación; a su vez, en sujetos que utilizan monitorización continua de glucosa (MCG)<sup>4</sup> o intermitente/flash de glucosa (MFG), el tiempo en hipoglucemia es uno de los parámetros que deben ser evaluados. Los objetivos óptimos son un tiempo por debajo de 70 mg/dl < 4 % (incluye el período en tiempo por debajo de 54 mg/dl), y un tiempo por debajo de 54 mg/dl < 1 %, tanto en adultos con DM1 como en gestantes con DM2 <sup>10</sup>.

Siempre que sea posible, debe confirmarse la clínica de sospecha de hipoglucemia, mediante la determinación de la glucemia capilar, si no se dispone de glucómetro para su confirmación, se recomienda tratar la situación como si fuera una hipoglucemia<sup>1</sup>.

El tratamiento en los niveles 1 y 2 requieren la ingestión de glucosa o alimentos que contengan carbohidratos (HC). La respuesta se correlaciona mejor con la glucosa contenida en los alimentos que con el tipo de HC administrado (véase la Tabla 1).

**Tabla 1.** Alimentos que contienen 15 g de glucosa<sup>20</sup>

- 15 g de glucosa (3 tabletas de 5 g o equivalente).
- Dos sobres o 3 cucharillas de postre de azúcar disueltas en agua.
- 175 ml de zumo o refresco.
- 15 ml (una cucharada sopera) de miel.
- Un vaso de leche.
- Una pieza de fruta.
- Tres galletas.

Ante una hipoglucemia grave, la glucosa pura es el tratamiento de elección, se pueden consultar las particularidades de administración y seguimiento en la guía del 2016<sup>1</sup>.

El glucagón se utiliza para resolver hipoglucemias graves en pacientes diabéticos inconscientes que requieren asistencia de terceros (nivel 3). El kit de glucagón, debe ser conocido y debe saber manejarlo tanto el paciente como personas que convivan con él. Su uso, aunque sencillo, necesita capacitación. Recientemente, en 2021, se ha comercializado glucagón por vía intranasal que ha demostrado una eficacia similar al glucagón intramuscular (IM). El tiempo medio hasta alcanzar el éxito del tratamiento fue de 16 minutos para glucagón nasal y 13 minutos para glucagón IM ( $p < 0,001$ ). Los cuidadores no instruidos tuvieron una tasa de éxito similar al de los cuidadores instruidos en cuanto a la administración de glucagón nasal. Además, presenta otras ventajas como la conservación a temperatura ambiente (hasta 30 grados) y una caducidad de dos años. El metanálisis de Pontiroli et al.<sup>11</sup> concluye que en pacientes conscientes con DM1, el glucagón IN y el glucagón IM/SC son igualmente eficaces en la resolución de la hipoglucemia, si bien ningún estudio comparó formalmente IN vs IM/SC en pacientes inconscientes.

Tras la respuesta al glucagón, tan pronto como el paciente sea capaz de ingerir, se debe administrar alimento con alto contenido en hidratos de carbono (HC) de absorción lenta a fin de prevenir la repetición de la hipoglucemia<sup>1</sup>.

Los pacientes de edad  $\geq 70$  años con DM2 y  $HbA_{1c} < 7$  % (en repetidos controles), en tratamiento con

sulfonilurea o insulina, experimentaron un riesgo sustancialmente mayor de hospitalización por hipoglucemia grave, pero no tenían pruebas claras de un mayor riesgo de mortalidad<sup>12</sup>, esto sería suficiente para replantear planes de revisión de los tratamientos de esta población con la intención de desprescribir o bien modificar tratamientos, ya que el sobretratamiento es común en personas mayores frágiles con múltiples comorbilidades y la desintensificación parece segura en este grupo de pacientes. Las recomendaciones actuales enfatizan la importancia de la prevención y de la infrautilización, en lugar del uso excesivo de medicamentos<sup>13</sup>

## NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

### Nivel de evidencia

1++	La educación diabetológica y la sensibilización de los pacientes en el reconocimiento de los síntomas garantiza un menor número de hipoglucemias.
2++	El manejo de tiras reactivas y la monitorización continua de glucosa, en algunos pacientes, son herramientas útiles para individualizar la terapia y detectar hipoglucemia inadvertidas.
2++	Existen múltiples estudios que relacionan la presencia de hipoglucemia grave con aumento de mortalidad.
2++	En DM2 la presencia de hipoglucemias graves se asocia con aumento de demencia y, por otro lado, la presencia y la progresión del deterioro cognitivo conlleva aumento de hipoglucemias graves.
2++	Un control más laxo de la HbA1c previene de nuevos episodios de hipoglucemia en pacientes con uno o más episodios de hipoglucemia severa.
2++	La hipoglucemia grave en la DM2 es un factor asociado a futura mortalidad total y cardiovascular.

### Grado de recomendación

A	En paciente con hipoglucemia y con nivel de conciencia que tolera vía oral, se administrarán 15-20 g de glucosa o equivalente. Si a los 15 minutos después de tomar los HC la glucemia sanguínea continúa siendo baja (< 70 mg/dl), se volverán a tomar 15-20 g de glucosa (regla del 15).
A	En paciente con hipoglucemia y disminución leve del nivel de conciencia que no tolera la vía oral: glucagón 1 mg/1 ml (uso intramuscular o subcutáneo o intravenoso). <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultos y niños con un peso superior a 25 kg o mayores de 6 a 8 años: 1 ml.</li> <li>• Niños con un peso inferior a 25 kg o menores de 6 a 8 años: 1/2 ml.</li> </ul>
A	En hipoglucemia grave, se deben administrar 15-25 g de glucosa, en 1-3 minutos, por vía endovenosa (cuatro ampollas de 10 ml de solución hipertónica de glucosa al 33 % o 50 ml de glucosa al 50 %), tras recuperar conciencia mantener vía con suero glucosado al 10 % y controlar glucemia con frecuencia a fin que no se produzca recidiva de la hipoglucemia, y reintroducir la vía oral cuando sea posible.
B	En paciente tratado con fármacos con nivel < 70 mg/dl de glucosa, pero asintomáticos, se recomiendan acciones defensivas que incluyen repetir la medición en el corto plazo, evitar tareas de riesgo como conducir, ingerir HC, y ajustar-modificar el régimen de tratamiento.

B	El glucagón debe prescribirse a todas las personas con un riesgo significativo de presentar hipoglucemias graves.
B	Se debe evaluar la presencia y gravedad de las hipoglucemias sintomáticas o asintomáticas en cada visita realizada a las personas con DM1 y DM2 en riesgo de hipoglucemia.
B	Se recomienda reducir el bolo de insulina rápida antes del ejercicio (cuando el ejercicio se realiza 90-120 min tras este) y/o modificar la ingesta de HC para prevenir la hipoglucemia.
B	En pacientes con DM2 en tratamiento con sulfonilureas o repaglinida y/o insulina, se debe comprobar la glucemia antes del ejercicio físico y ajustar el tratamiento farmacológico para prevenir la hipoglucemia asociada al ejercicio.
C	Pueden establecerse objetivos más laxos de control de HbA1c < 8 % en aquellos pacientes con historia de hipoglucemias graves, corta esperanza de vida, complicaciones microvasculares avanzadas o macrovasculares, múltiples comorbilidades, larga duración de su diabetes.
C	Se debe preguntar a los pacientes con riesgo de hipoglucemia si las han tenido (tanto sintomáticas como asintomáticas) en cada visita.
C	Ingerir HC antes de iniciar el ejercicio si la glucemia es menor de 100 mg/dl y después del ejercicio según la glucemia.
C	La MCG en personas con DM1 (tratadas con MDI o ISCI) para reducir la frecuencia de hipoglucemia y el tiempo en hipoglucemia.
D	El glucagón intranasal tiene ventajas de uso.
D	En paciente tratado con insulina que presente hipoglucemias desapercibidas o uno o más episodios de hipoglucemias graves, se debe, durante como mínimo 2-3 semanas, disminuir los objetivos de control y la intensidad del tratamiento con el fin de recuperar los sistemas de reconocimiento de la hipoglucemia y reducir el riesgo de futuros episodios graves.
D	Hay que evitar la práctica de ejercicio durante las 24 h siguientes a una hipoglucemia grave debido al riesgo sustancialmente superior de un episodio grave mayor durante el ejercicio.
&check;	Una vez que la glucemia retorna a la normalidad, la persona debe consumir HC de absorción lenta para prevenir la repetición de la hipoglucemia.

## ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
PubMed Filtros aplicados: Meta-Analysis, Systematic Review, in the last 5 years	("Hypoglycemia"[MeSH]) AND "Diabetes Mellitus, Type 2"[MeSH]	2016-2021
Cochrane	("Hypoglycemia"[MeSH]) AND "Diabetes Mellitus, Type 2"[MeSH]	2016-2021

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz Quintero MA. Pregunta 49. ¿Cuál es el tratamiento de elección en los pacientes con hipoglucemia? En: Ezkurra Loiola P, coordinador. Fundación redGDPS. Guía de actualización en diabetes mellitus tipo 2. Badalona. Euromedice, 2017: 63-67. <http://redgdps.org/gestor/upload/GUIA2016/P49.pdf>
2. Abdelhafiz AH, Sinclair AJ. Cognitive frailty in older people with type 2 diabetes mellitus: The central role of hypoglycaemia and the need for prevention. *Curr Diab Rep* 2019;26:15.7.
3. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(Suppl 1):S66-76.
4. Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, Blonde L, Gourgari E, Harriman KN, et al. Standardizing Clinically Meaningful Outcome Measures Beyond HbA1c for Type 1 Diabetes: A Consensus Report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange. *Diabetes Care* 2017 Dec;40(12):1622-1630.
5. Reyes-García R, Mezquita-Raya P, Moreno-Pérez O, et al. Resumen ejecutivo: Documento de posicionamiento: evaluación y manejo de la hipoglucemia en el paciente con diabetes mellitus 2020. Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 2021.
6. Ida S, Kaneko R, Murata K. Utility of Real-Time and Retrospective Continuous Glucose Monitoring in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes Res* 2019 Jan 15; 2019:4684815.
7. Castellana M, Parisi C, Di Molfetta S, Di Gioia L, Natalicchio A, Perrini S, et al. Efficacy and safety of flash glucose monitoring in patients with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Jun;8(1):e001092.
8. Lo SC, Yang YS, Kornelius E, Huang JY, Lai YR, Huang CN, et al. Early cardiovascular risk and all-cause mortality following an incident of severe hypoglycaemia: A population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21:1878---85.6.
9. Fitzpatrick C, Chatterjee S, Seidu S, Bodicoat DH, Ng GA, Davies MJ, Khunti K. Association of hypoglycaemia and risk of cardiac arrhythmia in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018 Sep;20(9):2169-2178.
10. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019; 42:1593---603.4.
11. Pontiroli AE, Tagliabue E. Intranasal versus injectable glucagon for hypoglycemia in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol* 2020 Jun;57(6):743-749.
12. Abdelhafiz AH, Sinclair AJ. Deintensification of hypoglycaemic medications-use of a systematic review approach to highlight safety concerns in older people with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2018 Apr;32(4):444-450.
13. Ling S, Zaccardi F, Lawson C, Seidu S, 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* Feb 2021